



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

약학박사 학위논문

성향점수를 활용한 아토피질환과 빈혈의 상관성 분석

Association between atopic disease and
anemia: cross-sectional study with propensity
score analysis

2020 년 8 월

서울대학교 대학원
약학과 예방·임상·사회약학전공
유 기 연

성향점수를 활용한 아토피질환과 빈혈의 상관성 분석

지도 교수 오 정 미

이 논문을 약학박사 학위논문으로 제출함
2020 년 7 월

서울대학교 대학원
약학과 예방·임상·사회약학전공

유 기 연

유기연의 약학박사 학위논문을 인준함
2020 년 7 월

위 원 장 이 주 연 (인)

부위원장 홍 송 희 (인)

위 원 박 홍 우 (인)

위 원 김 경 임 (인)

위 원 오 정 미 (인)

국 문 초 록

1. 소아환자에서 아토피질환과 빈혈의 상관성 분석

국내 소아환자에서 아토피피부염, 천식, 알레르기비염 등 아토피질환의 유병률은 점차 증가하고 있다. 아토피질환을 가진 소아환자에서 아토피질환이 없는 환자와 비교하여 감염성 질환, 자가면역질환, 우울증 등의 유병률이 높게 나타났고, 환자의 학습기능과 삶의 질은 감소되고 이환율 및 사망률은 높아졌다.

아토피질환은 대표적인 염증성 질환이며, 염증성 질환이 있는 환자에서는 면역 활성화와 철분 결핍으로 철 항상성 유지에 장애가 나타나 염증성 빈혈(anemia of inflammation)이라고도 알려진 만성질환 빈혈(anemia of chronic disease, ACD)이 유발될 수 있다. 또한 소아환자에서, 아토피질환으로 인해 발생하는 만성 염증성 상태의 전신 반응은, 성인이나 노인환자에 비해 크게 나타날 수 있다. 그러나, 기존의 소아 아토피질환자들에게 빈혈의 상관성을 환자의 특성이나 기저질환 등을 보정하여 결과를 제시한 연구는 없다. 그러므로 본 연구에서는 소아환자에서의 아토피질환과 빈혈의 상관성을 분석하고자 한다.

소아환자에서 연구결과를 도출하기 위해 건강보험심사평가원의 소아청소년환자데이터셋(HIRA-PPS-2016)을 활용하였다. 본 연구에서는 HIRA-PPS에 포함된 18세 미만의 환자를 포함하였으며, 철결핍성 빈혈과 만성질환빈혈이 아닌 다른 빈혈로 진단받은 환자는 제외하였다.

환자의 연령, 성별, 건강보장자격구분과 교란성 질환을 변수로 하여
성향점수를 계산하여 이를 역확률가중치로 부여하여 빈혈군과
비빈혈군으로 구분하였다.

HIRA-PPS의 총 1,004,866명의 환자 중, 만 18세 이상 환자가
148,459명, 철결핍성 빈혈 또는 만성질환빈혈 외의 빈혈로 진단받은
환자가 9,655명이 제외되어, 846,752명의 환자가 분석에 포함되었다.
빈혈을 진단받지 않은 비빈혈환자는 827,124명이었고, 빈혈을 진단받은
환자는 19,628명이었다.

비빈혈환자와 비교하였을 때 빈혈환자에서 천식(OR: 2.07, 95%
CI, 1.99–2.16; $p < 0.001$), 아토피피부염(OR: 1.56, 95% CI 1.48–
1.65; $p < 0.001$), 알레르기비염(OR: 1.21, 95% CI, 1.16–1.27; $p <$
0.001) 모두 유병률이 높게 나타났다. 또한 빈혈환자와 비빈혈환자를
비교하였을 때 아토피질환을 진단받은 질환의 수가 증가할수록 OR값이
높게 나타났다.

12세 미만 소아환자에서 빈혈환자군에서의 아토피질환의
유병률은 청소년환자와 비교하여 높게 분석되었고, 특히 세 가지
아토피질환을 모두 가진 환자에서의 OR값은 3.90 (95% CI, 3.57–
4.26; $p < 0.001$)으로 비빈혈환자와 비교하였을 때 상당히 높은 비율로
증가하는 것을 확인할 수 있었다. 성별에 따른 분석 결과는 남성
빈혈환자에서 아토피질환의 유병률이 여성환자보다 높게 나타났다.

결론적으로, 소아 빈혈환자에서 아토피피부염, 알레르기비염,
천식 등 아토피질환과 빈혈의 유병률이 증가한 것과 아토피질환을 더

많이 진단받은 환자일수록 빈혈의 유병률이 증가하는 것을 확인하였다.
이는 아토피질환의 염증성 상태가 빈혈을 야기할 수 있음을 시사한다.

2. 전체 환자에서의 아토피질환과 빈혈의 상관성 분석

Section I의 소아 아토피환자에서 빈혈의 유병률이 높게 나타난 것을 확인하였다. 본 연구는 아토피질환과 빈혈의 상관성이 소아환자에서만 아니라 성인에서도 나타나는 지 확인하고자 하였다.

본 연구는 2016년 건강보험심사평가원 전체환자데이터셋 (HIRA-NPS)에 포함된 환자를 대상으로 수행되었다. 이외 연구 방법은 소아환자를 대상으로 진행했던 연구방법론과 동일하게 분석하였고, 보훈환자는 제외하였다.

2016년 건강보험심사평가원 전체환자데이터셋에는 총 1,468,033명의 환자의 정보가 포함되었다. 이 중 44,460명의 환자가 철결핍성 빈혈 또는 만성질환빈혈이 아닌 다른 빈혈로 진단받았고, 1,565명 환자는 보훈대상자로 제외되어 총 1,422,008명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 1,376,327명 (96.8%)의 환자는 2016년 1년 동안 빈혈 진단을 받지 않았고, 46,025명의 환자가 빈혈환자군에 포함되었다.

빈혈환자군에서 비빈혈환자와 비교하여 아토피피부염, 알레르기 비염, 천식의 유병률은 모두 높게 나타났다. 빈혈과 아토피질환의 OR값은 아토피피부염, 알레르기비염, 천식의 순으로 각각 1.40 (95%

CI, 1.33–1.48; $p < 0.001$), 1.12 (95% CI, 1.08–1.15; $p < 0.001$), 1.34 (95% CI, 1.29–1.38; $p < 0.001$)로 분석되었다.

아토피질환과 빈혈의 상관성을 소아에서 가장 높게 나타났고, 고령환자에서는 그 상관성이 통계적으로 유의미하게 나타나지 않았다. 성별 분석에서는 남성에서 보다 높은 상관성을 보였으며, 의료보호수급자에서는 빈혈과 아토피질환의 상관성이 유의미하지 않았다.

본 연구는 환자의 기본정보와 위험인자를 보정한 후에도 아토피질환자에서 빈혈 유병률이 높게 나타나는 것을 보여준 최초의 연구이다. 또한 더 많은 아토피질환을 진단받은 환자일수록 빈혈의 유병률 역시 증가하는 것이 나타났다. 그러므로 본 연구 결과는 임상약사로서 소아 아토피질환자에서 빈혈 관련 수치 등을 보다 면밀하게 모니터링하고, 필요한 경우 검사나 약물치료 등을 중재하는 근거로 활용될 수 있을 것이다.

주요어: 아토피질환, 아토피피부염, 알레르기비염, 천식, 빈혈, 만성질환빈혈

학 번: 2012–31111

Tables of Contents

Section I. Association between atopic disease and anemia in pediatric patients	1
Chapter 1. Introduction.....	2
1.1. 아토피질환.....	2
1.2. 만성 질환빈혈	7
1.3. 아토피질환과 만성 질환빈혈의 상관성	11
1.4. 성향점수 분석.....	12
1.5. 연구의 목적	15
Chapter 2. Methods.....	16
2.1. 연구 대상자	16
2.2. 질환 정의	17
2.3. 교란 변수 (confounders)	18
2.4. 민감도 분석	21
2.5. 통계 분석	22
Chapter 3. Results	24
3.1. 환자 특성	24
3.2. 아토피질환과 빈혈의 상관성.....	32
3.3. 민감도 분석	40
Chapter 4. Discussion.....	42

Chapter 5. Conclusion.....	47
Section II. Association between atopic disease and anemia in Korean populations.....	48
Chapter 1. Introduction.....	49
1.1. 연구의 배경	49
1.2. 연구의 목적	50
Chapter 2. Methods.....	51
2.1. 연구 대상자	51
2.2. 질환 정의 및 교란 변수	52
2.3. 통계 분석	53
Chapter 3. Results	54
3.1. 환자 특성	54
3.2. 아토피질환과 빈혈의 상관성.....	62
3.3. 민감도 분석	75
Chapter 4. Discussion.....	77
Chapter 5. Conclusion.....	81
References.....	82
Abastract	95
Acknowledgement.....	101

Tables

Table 1. The list of KCD-7 diagnostic codes of atopic diseases and anemia in the study.....	17
Table 2. The list of diagnostic codes of confounding diseases.	19
Table 3. Baseline characteristics of subjects before and after inverse probability of treatment weighting.	28
Table 4. Association between atopic diseases and anemia in pediatric patients.....	33
Table 5. Association between atopic diseases and anemia by age groups in pediatric patients.	34
Table 6. Association between atopic diseases and anemia by gender in pediatric patients.....	36
Table 7. Association between atopic diseases and anemia by insurance types in pediatric patients.....	38
Table 8. The results of sensitivity analysis in pediatric patients.....	41
Table 9. Baseline characteristics of subjects before and after	

inverse probability of treatment weighting.	58
Table 10. Association between atopic diseases and anemia in Korean population.....	63
Table 11. Subgroup analysis of associations between atopic diseases and anemia by age groups.....	65
Table 12. Subgroup analysis of associations between atopic diseases and anemia by gender.....	70
Table 13. Subgroup analysis of associations between atopic diseases and anemia by insurance types.....	73

Figures

Figure 1. Age at diagnosis of common allergic conditions.....	6
Figure 2. In inflammatory diseases, cytokines released by activated leukocytes and other cells exert multiple effects that contribute to the reduction in hemoglobin levels	8
Figure 3 Flow diagram for study subject inclusion.	25
Figure 4 . Standardized variable differences between anemia group and non–anemia group in pediatric patients.	26
Figure 5. Balance confounders for comparing the distribution of baseline between anemia group and non–anemia group in pediatric patients with propensity weighting.	27
Figure 6. Flow diagram for study subject inclusion	55
Figure 7. Standardized variable differences between anemia group and non–anemia group.....	56
Figure 8. Balance confounders for comparing the distribution of baseline between anemia group and non–anemia group with propensity weighting.....	57

Section I. Association between atopic disease and anemia in pediatric patients

Chapter 1. Introduction

1.1. 아토피질환

1.1.1. 아토피질환의 개념과 염증

국내 소아환자에서 아토피피부염, 천식, 알레르기비염 등 아토피질환의 유병률은 점차 증가하고 있다.^{1,2} 아토피(atopy)란 외부환경요인에 반응하여 면역글로불린-E (immunoglobulin E, IgE) 항체를 생성하고 감작(sensitization)을 나타내는 개인이나 가족 성향으로 정의된다.³ 즉, 아토피질환(atopic disease)은 면역체계의 문제로 발생하며, 꽃가루나 집먼지 진드기, 음식 알레르기 항원 등 소량의 일반적인 환경 단백질에 반응하여 IgE 항체를 생성하며 나타나는 질환이다.⁴ 이러한 IgE 생성은 T helper type (Th2) 반응이라 불리는 CD4 + T helper cell의 일부에 대한 특정 면역반응에서 비롯된 것이다.⁵ CD4 분자가 주조직 적합성 복합체(major histocompatibility complex, MHC)에 결합한다. Th2 cell은 다량의 interleukin-4 (IL-4)와 interleukin-13 (IL-13)를 분비하여 항원 특이적 IgE 생성을 촉진하게 되고, interleukin-5 (IL-5)를 통해 호산구(eosinophil) 발달을 자극한다.^{6,7} 이렇게 특정 항원(allergen)에 특이적 IgE가

생성되고 분비된 다음, 조직 전체의 비만 세포(mast cell)와 혈액 내의 호염기구(basophil)의 고친화수용체 (high-affinity receptors, Fc-epsilon-RI)에 결합한다.

그러나 최근 알레르기가 염증에 의해 발생한다는 것이 제시되면서 IgE와 상관없이 나타나는 경우도 보고되고 있다.⁸ 즉, IgE의 상승이나 상승이 나타나지 않은 아토피질환 모두, 결국 표적기관에 염증을 형성하는 과민반응이며, 만성적으로 재발하는 염증성 질환이라는 것이다.

이러한 아토피질환의 염증반응은 전신적인 염증반응을 일으키기도 한다.⁹⁻¹² 아토피피부염을 가진 환자에서 국소적 염증 반응만이 아닌 전신적 염증 반응에 대한 보고들이 발표되었다. Batmaz 등의 연구에서는 아토피피부염의 전신 염증반응을 neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR)와 mean platelet volume (MPV)의 증가로 확인하기도 하였다.¹³ 또한 아토피피부염의 병변이 있는 피부뿐 아니라 병변이 없는 피부에서도 염증 매개인자들의 상관성을 제시하여 국소적 염증만이 아니라는 연구 결과도 보였다.¹⁴

천식 역시 만성 염증성질환으로 전신적 염증을 유발하는 것을 보고하였다.¹⁵ 이 연구에서 천식의 염증 반응은 염증 매개체로 인해 발생하는 것으로 간주되지만, TNF-alpha 저해제와 같은 생물학적 제제의 사용이 국소적 또는 전신적 염증 자체를 감소시키지는 않는다고

하면서, 천식에서의 전신 염증 반응에 대한 기전이 명확하게 밝혀지지 않았으나, 염증반응이 나타나는 것에 대해서는 밝혀두고 있다.

최근 여러 연구 결과들로 인해 아토피질환 치료에 있어서 염증에 대한 초점이 맞추어 지면서, 염증에 의한 다른 질환의 상관성 등을 분석한 연구 결과들도 제시되고 있다.^{16,17} 그러므로 아토피질환의 국소적 염증반응만이 아니라 전신적인 염증반응으로 인해 발생하는 문제에 대해 관심을 기울일 필요가 있다.

1.1.2. 아토피행진 (atopic march)

아토피행진은 영유아기를 거쳐 성장하는 동안, 아토피피부염을 시작으로 음식 알레르기, 천식, 알레르기비염으로 순으로 아토피질환을 가지게 되는 것을 말한다(Figure 1).¹⁸ 아토피질환은 1923년 미국의 알레르기 전문가에 의해 소개된 이후 IgE와 연관되어 설명되었다.¹⁹ 그러나 아토피행진에서 IgE가 모든 것을 다 설명하지는 않는다. 아토피행진은 일반적인 유전적 또는 환경적 선행 요인(predisposing factors)에 의해 하나 이상의 항원 특이적 Th2 반응을 공유하는 알레르기반응의 진행으로 여겨진다. 이는 특정 IgE 생성, 과립구(granulocyte)의 생성, 점액의 생성이나 부종 같은 다른 선천적인 특징을 포함하기도 한다.⁸

아토피피부염이 알레르기비염, 천식 발병의 주요 위험 인자이며, 일반적으로 아토피행진이 나타나는 이유로 아토피피부염의 피부장벽에서 특정 요인에 대한 감작으로 인한 것으로 설명하고 있다.²⁰ 그러나 기전이 명확하게 설명되지 않더라도 아토피피부염을 시작으로 천식, 알레르기비염을 앓게 되는 소아 환자는 이후 성인까지 만성적인 아토피질환의 갖게 될 가능성이 높다.

이러한 만성적인 아토피질환의 노출은 전신적인 염증을 지속시키고, 이로 인한 다른 질환의 이환율 역시 증가시킬 수 있다. 또한 두가지 이상의 아토피질환을 가진 소아에서의 전신 염증반응은 더 심하게 나타날 수 있다. 그러므로 소아환자에서 아토피질환 또는 아토피행진의 다른 질환의 위험 증가 등의 이환율에 대해 확인할 필요가 있다.

The Atopic March

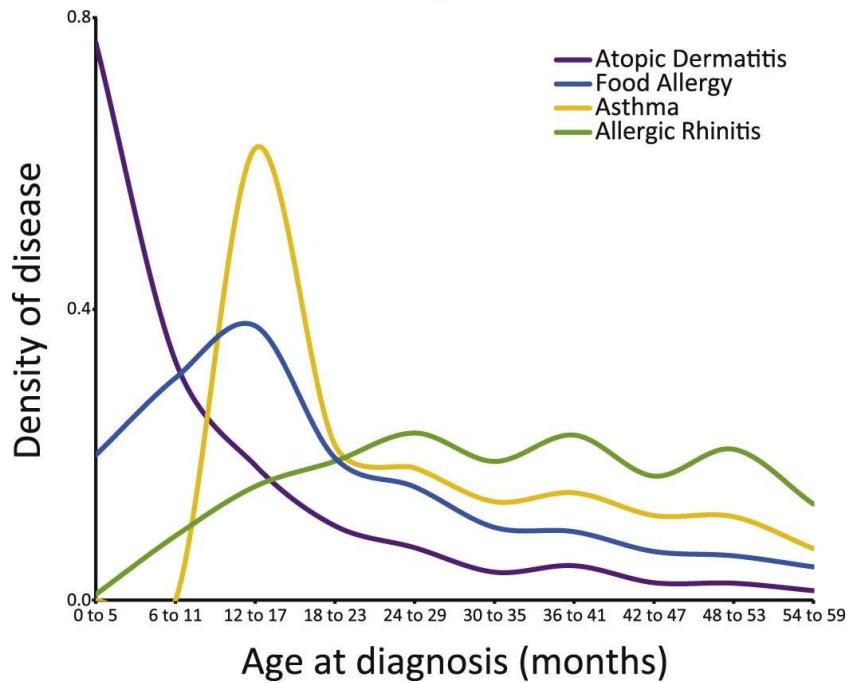


Figure 1. Age at diagnosis of common allergic conditions.

Adapted from Hill DA *et al. Ann Allergy Asthma Immunol.* (2018)

1.2. 만성질환빈혈

1.2.1. 만성질환에서의 빈혈

염증성 빈혈(anemia of inflammation)이라고도 불리는 만성질환빈혈(anemia of chronic disease)은, 감염이나 만성적인 염증에 의해 발생한다. 이는 철 항상성에 주요 역할을 하는 hepcidin (hepcidin antimicrobial peptide, HAMP)과 여러 cytokine의 면역 매개 조절 장애를 일으키고, 적혈구 전구 세포를 증식, 적혈구의 전환(turnover)를 가속, erythropoietin (EPO)의 활성화에 영향을 미치게 된다 (Figure 2).^{21,22}

간에서 생성되는 HAMP은 위장을 통한 철분 이동을 저해하므로 철분 흡수가 과도하게 일어나는 것을 막아 적절한 철분 수치가 유지되도록 한다. 또한 철분이 저장된 대식세포 외부로 철분의 이동을 억제한다. 만성 염증상태에서 철분은 대식세포 외부로 이동되지 못하기 때문에 혈액내의 철분 수치가 낮아지면서 빈혈 상태가 된다.²³

만성질환빈혈은 철결핍성 빈혈에 이어 두번째로 높은 유병률을 가진 빈혈로 알려져 있다.²⁴ 또한 만성질환 빈혈의 치료는 단순히 철분 투여만이 아니라 기저질환을 조절하거나 치료하는 것과 밀접하게 연관되어 있다. 특히 당뇨병, 심혈관질환, 만성신장병, 비만 등은 한가지 질환이나 상태가 다른 질환에 위험인자로 작용하기 때문에 한가지

요인을 치료하는 것으로 접근하기 보다는 환자의 질병을 종합적으로 판단하고 조절하는 것이 필요하다.

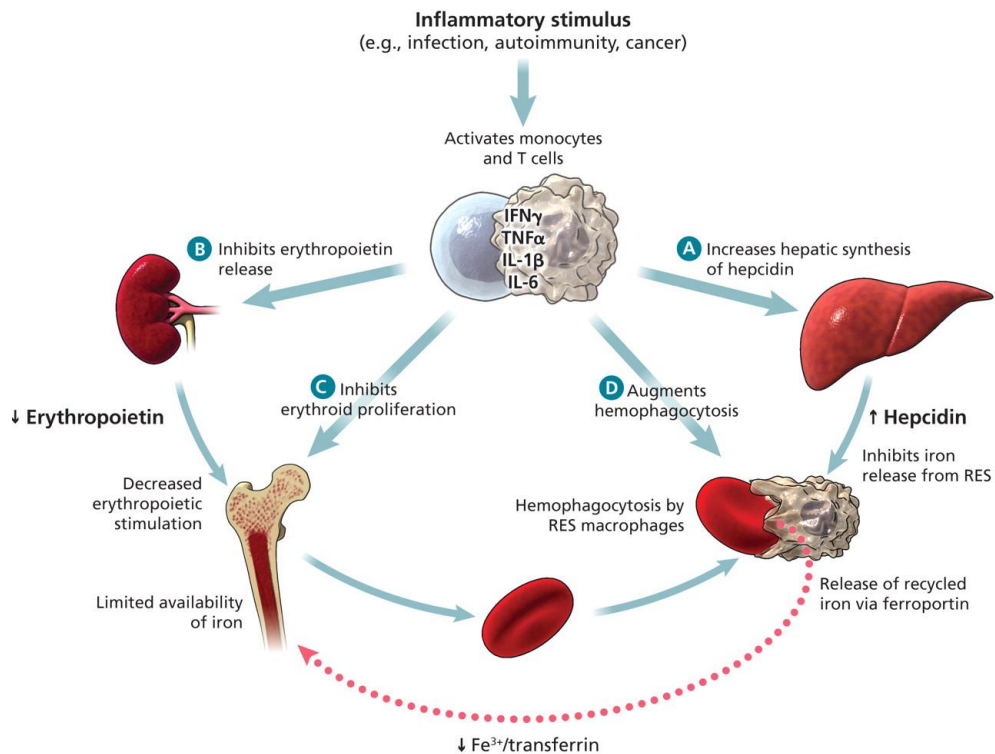


Figure 2. In inflammatory diseases, cytokines released by activated leukocytes and other cells exert multiple effects that contribute to the reduction in hemoglobin levels

Adapted from Ryan Zarychanski *et al.* *CMAJ.* (2008)

1.2.2. 만성질환빈혈의 병인성 질환

기존 연구에서 만성질환빈혈의 위험을 증가시키는 결과가 다양하게 보고되었다. 자가면역 질환 중 소화성 궤양, 염증성장질환, 류마티스 관절염, 전신홍반루푸스 등이 만성질환빈혈의 유병률을 증가시켰다.²⁵ 염증성장질환을 가진 소아환자의 약 30-90%가 철분이 부족한 것을 확인하였다.^{26,27} 류마티스관절염을 가진 환자에서도 빈혈 유병률은 높게 보고되었다.^{28,29}

전신 감염질환에서도 만성질환빈혈의 유병률이 높게 나타난 연구결과들이 있다. 미취학 연령의 소아환자에서 빈혈의 대표적인 예측인자로 전신 감염을 제시했다.³⁰ 패혈증 역시 적혈구의 반감기를 감소시켜 만성질환빈혈을 일으키는 것으로 알려져 있다.²⁴

만성폐쇄성폐질환 역시 대표적인 염증성 질환으로 약 50%의 환자에서 빈혈이 발생하였다. 이는 C-reactive protein (CRP), IL-6가 증가한 것 역시 나타나 감염이나 염증으로 인한 빈혈이라는 것을 제시하였다.^{31,32} 이외에도 심부전 환자에서도 약 37% 정도의 유병률로 만성질환빈혈이 나타났다.³³

만성신부전환자에서 빈혈이 나타나는 것은 너무나도 잘 알려져 있다.^{34,35} 또한 소아청소년 만성신부전환자의 빈혈을 적절히 치료하지 않았을 때 비슷한 신기능을 가진 환자에 비하여도 삶의 질이 감소하였다.³⁴ 암환자에서의 빈혈의 유병률 역시 높게 나타난다. 또한

암환자에서는 항암치료로 인한 골수 억제, 혈액 손실, 기능적 철분 결핍 등 여러 원인에 의해 빈혈의 위험도는 더욱 높아진다.³⁶⁾

위에서 본 바와 같이 다양한 염증성 질환을 가진 환자에서 만성질환빈혈이 발생한 것을 확인하였다. 이는 공통적으로 질환의 특성상 임상적인 증상이 국소적으로 나타나더라도, 전신적인 염증상태에 기인한 혈액학적 변화로 인해 빈혈이 나타나는 것을 볼 수 있었다.

1.3. 아토피질환과 만성질환빈혈의 상관성

2016년 Drury 등은 소아청소년환자를 대상으로 아토피질환자에서 빈혈의 유병률이 높게 나타난다고 보고하였다.³⁷ 이 연구는 아토피질환과 빈혈의 상관성을 분석한 유일한 연구이다. 빈혈환자군에서 비빈혈환자군보다 아토피피부염, 천식, 음식알레르기의 유병률이 높게 나타나 두 질환의 상관성을 보여주었다. 또한 더 많은 수의 아토피질환을 가진 환자가 더 높은 상관성이 나타난다는 것을 제시하였다.

그러나 Drury 등의 연구에서는 환자 또는 보호자의 설문조사를 통해 아토피질환의 유무에 답변한 내용을 바탕으로 진행되었고, 아토피질환과 빈혈의 유병률을 증가시키는 교란성 질환이나 환자 특성은 보정하지 않고 두 질환의 상관성을 제시하였다. 그러므로 아토피질환과 빈혈의 상관성을 규명하기 위해 교란성 인자들을 보정한다면 아토피질환과 빈혈의 상관성이 보다 명확하게 규명될 수 있을 것이다.

1.4. 성향점수 분석

무작위 임상시험(randomized clinical trials, RCTs)은 일반적으로 인과관계를 평가하고자 할 때 가장 좋은 방법으로 여겨진다.³⁸ 또한 무작위 배정을 통해서 대조군과 실험군 환자의 특성을 유사하게 맞추어 선택편의(selection bias)를 최소화할 수 있는 장점이 있다.³⁹ 그러나 관찰 연구에서는 이러한 무작위 배정이 불가능하고, 또 임상 연구를 시행하는 경우에도 비용이나 시간, 윤리적 문제로 무작위 배정이 제한적이기도 하다.⁴⁰ 특히 본 연구와 같이 2차자료를 사용하는 경우에는 더더욱 불가능하다. 이에 평가방법론에 있어 실험집단과 통제집단을 최대한 무작위배정에 따른 실험설계와 유사하게 만들어주기 위한 각종 준실험적 방법, 비실험적 방법들이 사용되고 있으며, 대표적인 방법 중 하나가 바로 성향점수매칭(propensity score matching)이다. 성향점수매칭은 이미 관찰된 자료에서 실험집단과 유사한 통제집단을 성향점수(propensity score)를 바탕으로 찾아내고 매칭을 하는 것이다.⁴⁰

성향점수(propensity score)는 성향점수매칭 외에도 역확률 가중치(inverse probability treatment weighting, IPTW), 층화(stratification) 등의 방법으로 활용된다.^{40,41} 성향점수매칭은 매칭 과정에서 많은 표본의 탈락이 있어 주어진 표본정보의 충분한 활용이 이루어지지 못한다는 단점이 있다. 반면 성향점수를 가중치로 활용하는 방법 중 하나인 역확률 가중치 분석의 경우 표본 정보를 충분히 활용할

수 있다.^{40,41} 역확률 가중치는 성향점수매칭과 동일하게 성향점수를 먼저 구하고, 이를 가중치로 적용하는 방법이다.

성향점수를 활용한 역확률가중치 방법은 산정된 가중치를 바탕으로 실험집단에 속할 확률이 높은 개체에게는 낮은 가중치가 부여되고, 통제집단에 속할 확률이 높은 개체에게는 높은 가중치가 부여되게 된다. 이는 무작위할당으로 구성되었을 실험집단과 통제집단의 환자의 특성을 최대한 가깝게 만들어 주기 위한 시도로 진행된다.

1983년 Rosenbaum와 Rubin에 의해 성향점수(propensity score, PS)를 활용하여 분석하는 방법이 처음으로 제안되었고,⁴¹ 관찰 연구 등에서 교란요인의 효과를 제어하기 위해서 이 방법은 많은 연구자들에 의해 활용되었다. 성향점수는 측정된 환자의 기저상태에서의 교란요인의 특성을 고려하여 특정 치료를 받을 수 있는 조건부 확률이며, 성향점수를 활용하여 대조군과 치료군의 요인변수에 대해 균형을 맞출 수 있다.⁴¹ 즉, 관찰연구나 무작위배정을 시행할 수 없는 연구에서 연구집단과 비교집단의 동질성을 최대한 확보할 수 있는 방안으로 제시된다.

성향점수 매칭방법은 가장 많이 활용되는 방법 중 하나이다.⁴² 그러나 이 방법을 사용하였을 때는 치료군과 대조군에서 매칭이 되지 않는 환자에 대해서는 활용할 수 없어 활용할 수 있는 환자수가 급격하게 줄어들 수 있다. 또한 성향점수 매칭방법은 치료군에서의 치료효과를 추정할 수는 있지만, 일반적인 환자에서의 치료효과를

추정하기에는 어렵다.⁴³

성향점수를 활용한 가중치를 부여하는 방법은 치료군과 대조군의 모든 환자정보를 활용한다는 장점을 가진다.⁴⁴ 또한 성향점수를 활용하여 분석한 결과는, 특히 결과 사례빈도가 적을 때, 기존의 회귀분석 모델보다 우수하다.⁴⁵ 이는 기존의 회귀모델을 사용하여 분석할 때에는 환자의 특성 사이의 상관성을 추정하는데 충분한 정보가 제공되지 않지만, 성향점수 모델은 환자의 특성(성향점수 모델의 독립변수)에 따른 대조군-치료군(성향점수 모델의 종속변수)에 대한 상관성을 측정할 수 있는 정보가 있다는 강점을 가진다.⁴⁵

1.5. 연구의 목적

본 연구는 소아청소년환자에서 아토피질환과 빈혈의 상관성을 규명하고자 한다. 기존의 연구에서 환자 또는 보호자의 보고에 의해 질환의 유무를 분류하였다면 본 연구에서는 처방의의 진단 코드를 활용하여 보다 높은 객관성을 확보하고자 하였다. 또한 빈혈의 유병률에 영향을 미칠 수 있는 환자의 인적 특성과 교란성 질환의 영향을 보정하여 아토피질환과 빈혈의 상관관계를 규명하고자 하였다.

Chapter 2. Methods

2.1. 연구 대상자

2016년 건강보험심사평가원 소아청소년환자데이터셋 (HIRA-PPS)에 포함된 환자를 연구 대상으로 하였다. 환자표본자료는 요양급여비용 명세서를 진료년월을 기준으로 1년 단위로 표본 추출한 후 환자를 비식별화 조치하여 구성한 데이터셋이다. HIRA-PPS는, 건강보험심사평가원의 원자료에서 1년간 의료서비스를 이용한 만 20세 미만의 환자를 대상으로 약 10% (약 110만명)를 연령 구간(5세 단위), 성별에 따른 환자 단위 층화계통추출을 통해 구축된 자료이다.⁴⁶

본 연구는 18세 미만의 소아청소년환자를 대상으로 분석하고자 하였고, 철결핍성 빈혈 또는 만성질환빈혈 이외의 빈혈(비타민B12 결핍성빈혈(D51.X), 엽산결핍성빈혈(D52.X), 기타영양성빈혈(D53.X), 용혈성빈혈 (D55.X-D59.X), 재생불량성빈혈(D60.X, D61.X), 급성출혈성빈혈(D62.X), 암성빈혈(D63.0), 기타빈혈(D64.X))로 진단 받은 자는 제외하였다. 모든 질환의 진단은 한국표준질병사인분류 The Korean Standard Classification of Disease and Cause of Death-7, KCD-7)를 활용하였다. 본 연구는 동덕여자대학교 기관윤리심의 위원회의 승인을 받아 진행되었다(IRB No. DDWU1905-07).

2.2. 질환 정의

모든 질환자의 정의는 해당 질환의 진단코드(KCD-7)를 2016년 1년 중 1회 이상 상병으로 진단받은 환자로 정의하였다. 아토피질환은 천식, 아토피피부염, 알레르기비염을 포함하였고, 사용한 KCD-7 코드는 다음과 같다: 천식(J45.X), 아토피피부염(L20.X), 알레르기비염(J30.1, J30.2 및 J30.3). 빈혈군의 정의는 철결핍성 빈혈과 만성질환빈혈로 진단받은 환자로 하였고, 철결핍성 빈혈 코드는 D50.X, 만성질환빈혈은 D63.8을 사용하였다 (Table 1).

Table 1. The list of KCD-7 diagnostic codes of atopic diseases and anemia in the study.

Category		KCD-7
Atopic disease	Atopic dermatitis	L20.X
	Allergic rhinitis	J30.1, J30.2, and J30.3
	Asthma	J45.X
Anemia	Iron deficiency anemia	D50.X
	Anemia of inflammation	D63.8

2.3. 교란 변수 (confounders)

본 연구에서 환자의 성별, 연령군, 건강보험자격구분을 교란 변수에 포함하였다. 환자의 연령군은 소아(12세 미만), 청소년(12세 이상, 18세 미만)으로 구분하였다. 건강보험자격구분은 의료보험가입자와 의료보호수급자로 분류하여 사회경제적 요인으로 포함하였다.

교란 변수에 포함한 질환은 이전 연구에서 철결핍성 빈혈이나 만성질환빈혈의 위험을 증가시킬 수 있다는 연구결과를 기반으로 선택하였다. 전신 감염질환 [수막염 (meningitis), 골관절염(bone and joint infection, BJI), 패혈증(sepsis), 간염(hepatitis)], 만성 신장병(chronic kidney disease, CKD), 심부전(heart failure, HF), 당뇨병(diabetes mellitus, DM), 정신신경질환[우울증(depression), 불안장애(anxiety)], 만성 염증성 질환 [소화성 궤양(peptic ulcer disease, PUD) 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD), 전신홍반루푸스 (systemic lupus erythematosus, SLE), 류마티스 관절염 (rheumatoid arthritis, RA), 과민성대장증후군 (irritable bowel disease, IBD)]과 암(cancer)을 교란 변수에 포함하였다(Table 2).

Table 2. The list of diagnostic codes of confounding diseases.

Category	KCD-7
Systemic infection	
Meningitis	A87.X, A39.X
BJI	M00.X, M01.X, M02.X, M03.X
Sepsis	A40.X, A41.X
Hepatitis	B15.X, B16.X, B17.X, B18.X, B19.X
CKD	N18.X
HF	I50.X
DM	E10.X, E11.X, E12.X, E13.X, E14.X
Mental disorder	
Depression	F32.X, F33.X
Anxiety	F40.X, F41.X, F93.X, F06.4
Chronic inflammation	
PUD	K25.X, K26.X, K27.X
COPD	J42.X, J43.X, J44.X

SLE	M32.X
RA	M05.X, M06.X, M08.0
IBD	K51.X, K50.X
Cancer	CXX.X

Abbreviations: BJI = bone and joint infection, CKD = chronic kidney disease, HF = heart failure, DM = diabetes mellitus, PUD = peptic ulcer disease, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, SLE = systemic lupus erythematosus, RA = rheumatoid arthritis, IBD = irritable bowel disease.

2.4. 민감도 분석

본 연구에서 질환을 가진 환자의 정의는 해당 질환의 진단코드(KCD-7)를 1년 중 1회 이상 상병코드로 부여받은 환자로 하였다. 그 결과의 신뢰성을 높이기 위해 질환을 진단받은 횟수를 3회 이상, 5회 이상으로 각각 정의하여 그 결과의 차이를 제시하였다.

2.5. 통계 분석

아토피질환과 빈혈의 상관성을 파악하기 위해 교란변수를 이용하여 빈혈이 있는 환자(빈혈환자)와 빈혈이 없는 환자(비빈혈환자)에 대한 성향점수를 추정하였다. 성향점수(propensity score)를 계산하기 위하여 다변량 이항 로지스틱 모델(multivariable logistic regression model)을 사용하였으며, 연령은 연속형 변수로, 건강보험자격구분, 성별, 교란성 질환(confounding diseases)은 이분형 변수로 평가하였다.

성향점수를 가중치로 적용하는 방법으로 빈혈환자군과 비빈혈환자군의 아토피질환의 위험도를 추정하기 위해 성향점수를 이용하여 역확률가중치(inverse probability of (treatment) weighting, IPTW)를 부여하는 방법을 사용하였다. 이러한 방법은 성향점수를 이용하여 목표모집단과 유사한 모집단을 만들기 위해 제시한 방법으로,³⁹ 추정된 성향점수(ps)를 빈혈군과 비빈혈군에 각각 $\omega_i = 1/ps$ 와 $\omega_i = 1/(1 - ps)$ 로 가중치로 부여한다.

또한 본 연구에서는 하위그룹분석(subgroup analysis)을 통해 전체 환자에서의 아토피질환과 빈혈의 상관성이 환자의 특성에 따라 달라지는 지를 확인하였다. 하위그룹분석에서 사용한 조절변인은 환자의 성별, 연령군, 건강보험자격구분이다.

아토피질환 유병률은 로지스틱 회귀분석 결과(odds ratio, OR)와

95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 제시하여 통계적 유의미성을 판단하였다 ($p < 0.05$). 아토피피부염, 천식, 알레르기비염은 성향점수를 계산할 때 포함하지 않았기 때문에 개별 질환과 빈혈의 상관성을 분석할 때는 세가지 아토피 질환을 포함하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 아토피질환 수와 빈혈의 유병률을 분석할 때는 아토피질환 수에 대한 단변량 로지스틱 회귀분석을 수행했다. 모든 통계 분석은 SAS 9.4(SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA)를 사용하여 분석하였다.

Chapter 3. Results

3.1. 환자 특성

2016년 소아청소년환자데이터셋에 제공되는 총 1,004,866명의 환자 중, 만 18세 이상 환자가 148,459명, 철결핍성 빈혈 또는 만성질환빈혈 외의 빈혈로 진단받은 환자가 9,655명이 제외되어, 846,752명의 환자가 이번 분석에 포함되었다. 빈혈을 진단받지 않은 환자는 827,124명이고, 빈혈을 진단받은 환자는 19,628명이었다 (Figure 3).

역확률 가중치를 적용하기 전과 후의 빈혈군과 비빈혈군의 특성은 table 3과 같다. 빈혈 유병률은 청소년환자보다는 소아환자에서, 남성보다는 여성에서 높게 나타났고, 의료보험가입자와 비교하였을 때 의료급여수급자에게 높았다. 빈혈환자군에서 COPD를 제외한 모든 교란성 질환의 유병률이 높게 나타났으며, CKD의 경우 빈혈환자에서의 유병률이 비빈혈환자의 유병률보다 13배 정도 높게 나타나 가장 큰 차이를 보였다(Table 3, Figure 4). 빈혈환자군과 대조군을 성향점수 가중치를 적용한 후 환자의 기본 특성(성별, 연령, 건강보험자격구분)과 교란성 질환은 모두 유사하게 나타났다(Figure 5).

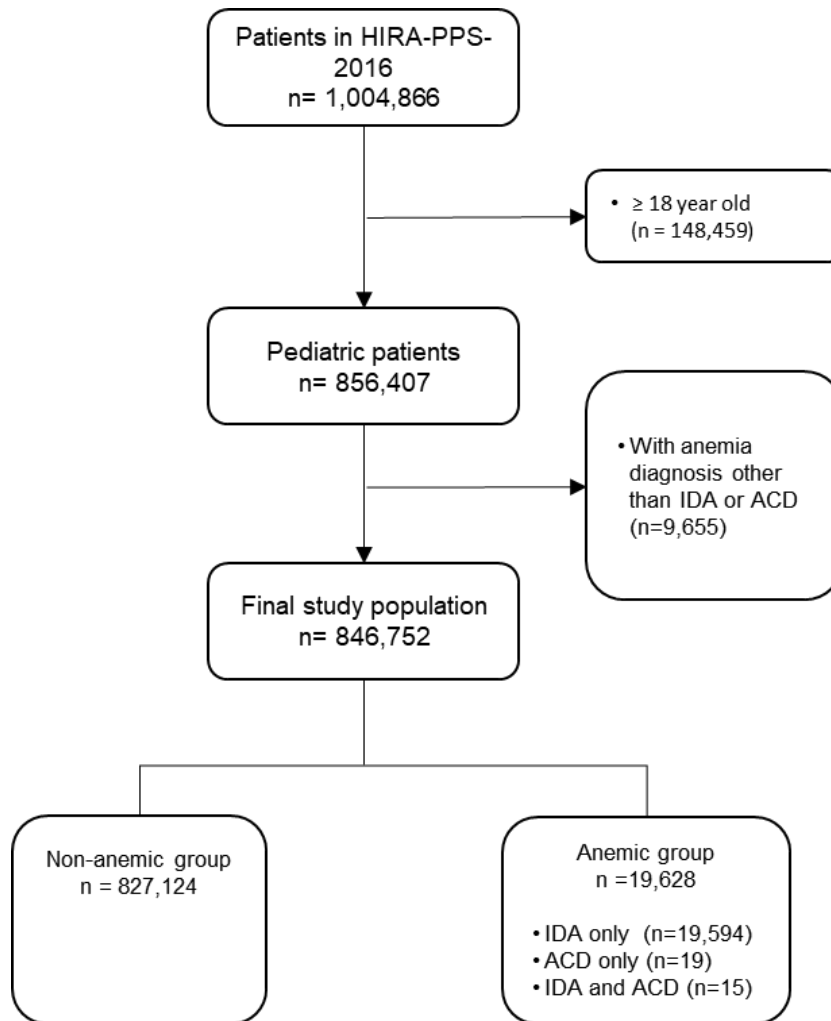


Figure 3. Flow diagram for study subject inclusion.

abbreviations: HIRA = Health Insurance Review Agency, IDA = iron deficiency anemia, ACD = anemia of chronic disease

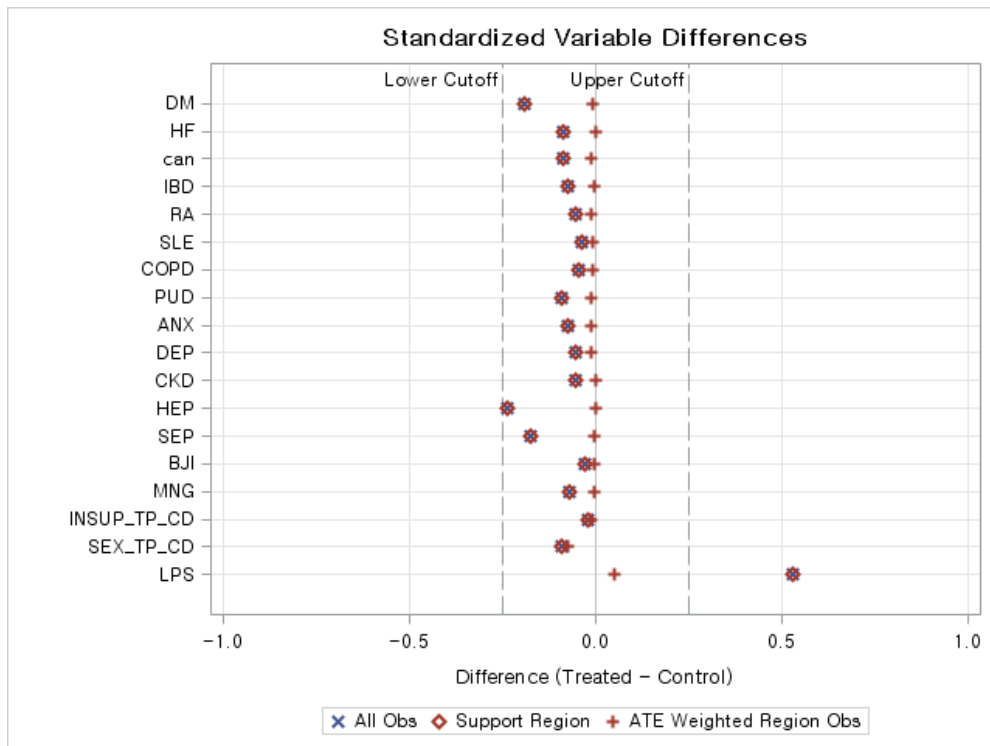


Figure 4 . Standardized variable differences between anemia group and non–anemia group in pediatric patients.

Abbreviations: DM = diabetes mellitus, HF = heart failure, can = cancer, IBD = irritable bowel disease, RA = rheumatoid arthritis, SLE = systemic lupus erythematosus, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, PUD = peptic ulcer disease, ANX = anxiety, DEP = depression, CKD = chronic kidney disease, HEP = hepatitis, SEP = sepsis, BJI = bone and joint infection, MNG = meningitis, INSUP_TP_CD = insurance types, SEX_TP_CD = gender, lps = logit of propensity score.

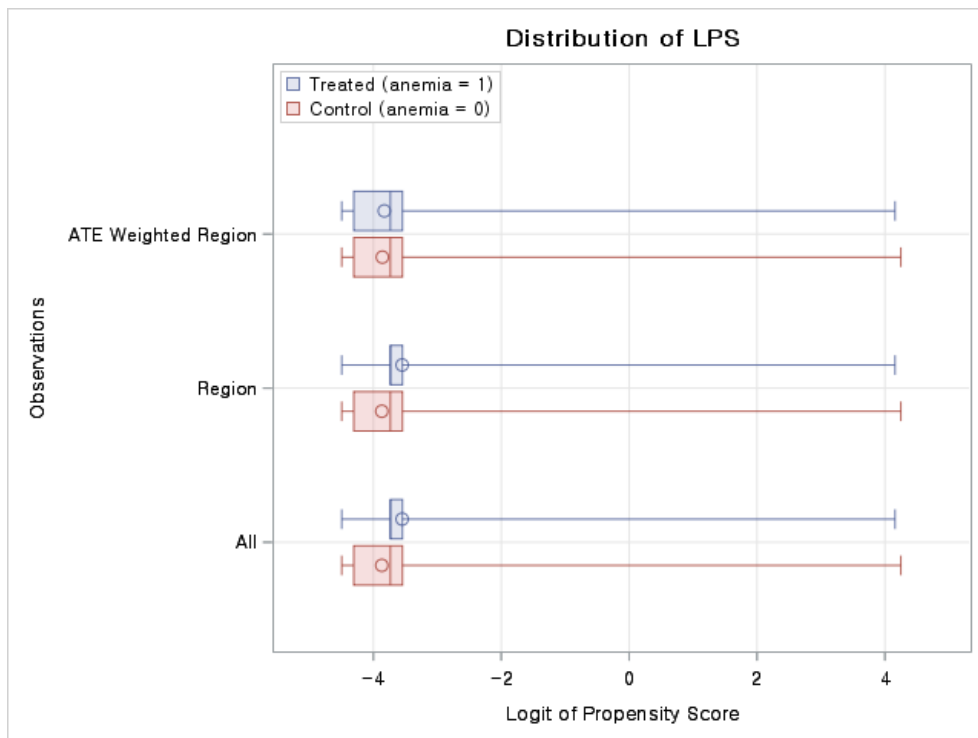


Figure 5. Balance confounders for comparing the distribution of baseline between anemia group and non-anemia group in pediatric patients with propensity weighting.

Table 3. Baseline characteristics of subjects before and after inverse probability of treatment weighting.

	Before Weighting, <i>n</i> (%)			After Weighting, <i>n</i> (%)		
	No Anemia (<i>n</i> = 827,124)	Anemia (<i>n</i> = 19,628)	Variance Ratio	No Anemia (<i>n</i> = 20,011)	Anemia (<i>n</i> = 19,628)	Variance Ratio
Age group						
Children (<12)	523,201 (63.26)	15,219 (77.54)		15,453 (77.22)	15,219 (77.54)	
Adolescents (≥12, <18)	303,923 (36.74)	4,409 (22.46)		4,558 (22.78)	4,409 (22.46)	
Sex			0.9983			0.9995
Male	428,361 (51.79)	9,274 (47.25)		9,492 (47.73)	9,274 (47.25)	
Female	398,763 (48.21)	10,354 (52.75)		10,519 (52.57)	10,354 (52.75)	
Insurance Type			1.1253			1.0747
Health insurance	806,892 (97.55)	19,086 (97.24)		19,425 (97.07)	19,086 (97.24)	
Medical aid	20,232 (2.45)	542 (2.76)		586 (2.93)	542 (2.76)	

	Before Weighting, <i>n</i> (%)			After Weighting, <i>n</i> (%)		
	No Anemia (<i>n</i> = 827,124)	Anemia (<i>n</i> = 19,628)	Variance Ratio	No Anemia (<i>n</i> = 20,011)	Anemia (<i>n</i> = 19,628)	Variance Ratio
Systemic infection						
Meningitis	1,645 (0.20)	130 (0.66)	3.3147	214 (1.07)	130 (0.66)	1.1684
BJI	803 (0.10)	41 (0.21)	2.1492	42 (0.21)	41 (0.21)	1.0661
Sepsis	3,071 (0.37)	479 (2.44)	6.4363	686 (3.43)	479 (2.44)	1.0723
HEP	2,445 (0.30)	696 (3.55)	11.6046	1,026 (5.13)	696 (3.55)	1.0382
CKD						
	57 (0.01)	26 (0.13)	25.0943	82 (0.41)	26 (0.13)	0.8965
HF						
	582 (0.07)	109 (0.56)	7.8539	261 (1.31)	109 (0.56)	1.0194

	Before Weighting, <i>n</i> (%)			After Weighting, <i>n</i> (%)		
	No Anemia (<i>n</i> = 827,124)	Anemia (<i>n</i> = 19,628)	Variance Ratio	No Anemia (<i>n</i> = 20,011)	Anemia (<i>n</i> = 19,628)	Variance Ratio
DM	3,165 (0.38)	545 (2.78)	7.0820	825 (4.13)	545 (2.78)	
Chronic inflammation						
PUD	15,248 (1.84)	644 (3.28)	1.7537	731 (3.66)	644 (3.28)	1.0902
COPD	12,650 (1.53)	425 (2.17)	1.4066	436 (2.18)	425 (2.17)	1.0556
SLE	228 (0.03)	27 (0.14)	4.9848	81 (0.41)	27 (0.14)	1.7802
RA	1,454 (0.18)	96 (0.49)	2.7736	149 (0.75)	96 (0.49)	1.2159
IBD	265 (0.03)	71 (0.36)	11.2531	135 (0.67)	71 (0.36)	1.2159

	Before Weighting, <i>n</i> (%)			After Weighting, <i>n</i> (%)		
	No Anemia (<i>n</i> = 827,124)	Anemia (<i>n</i> = 19,628)	Variance Ratio	No Anemia (<i>n</i> = 20,011)	Anemia (<i>n</i> = 19,628)	Variance Ratio
Cancer	1,147 (0.14)	136 (0.69)	4.9688	207 (1.04)	136 (0.69)	1.4911
Mental disorders						
Depression	3,931 (0.48)	181 (0.92)	1.9316	236 (1.18)	181 (0.92)	1.2272
Anxiety	6,518 (0.79)	310 (1.58)	1.9882	366 (1.83)	310 (1.58)	1.1376

Abbreviations: BJI = bone and joint infection, CKD = chronic kidney disease, HF = heart failure, DM = diabetes mellitus, PUD = peptic ulcer disease, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, SLE = systemic lupus erythematosus, RA = rheumatoid arthritis, IBD = irritable bowel disease.

3.2. 아토피질환과 빈혈의 상관성

비빈혈환자와 비교하였을 때 빈혈환자에서 천식(OR: 2.07, 95% CI, 1.99–2.16; $p < 0.001$), 아토피피부염(OR: 1.56, 95% CI 1.48–1.65; $p < 0.001$), 알레르기비염(OR: 1.21, 95% CI, 1.16–1.27; $p < 0.001$) 모두 유병률이 높게 나타났다. 또한 빈혈환자와 비빈혈환자를 비교하였을 때 아토피질환을 진단받은 수가 많아질수록 OR값이 증가하였다(Table 4).

12세 미만 환자에서 빈혈환자군에서의 아토피질환의 유병률은 청소년환자와 비교하여 높게 분석되었고, 특히 세 가지 아토피질환을 모두 가진 환자에서의 OR값은 3.90 (95% CI, 3.57–4.26; $p < 0.001$)로 비빈혈환자와 비교하였을 때 상당히 높은 비율로 증가하는 것을 볼 수 있었다(Table 5).

12세 미만의 소아환자에서도 아토피피부염, 알레르기비염, 천식 모두 여성, 남성 모두 빈혈환자에서 유병률이 높게 나타났고, 성별에 따른 하위 그룹 분석 결과는 남성 빈혈환자에서 아토피질환의 유병률이 여성환자보다 높게 나타났다(Table 6). 건강보험보장자격구분에 따른 분석결과에서는 의료보험가입환자에서는 개별 아토피질환과 빈혈의 상관성이 분석되었으나, 의료보호수급자에서는 아토피피부염을 제외하고는 개별 아토피질환과 빈혈의 상관성이 통계적으로 유의미하지 않았다(Table 7).

Table 4. Association between atopic diseases and anemia in pediatric patients.

Atopic Diseases		Number of patients (%)		Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> value
		No anemia (n = 20,011)	Anemia (n = 19,628)		
Asthma	No	13,576 (67.84)	9,420 (47.99)	1 [Reference]	
	Yes	6,435 (32.16)	10,208 (52.01)	2.07 (1.99–2.16)	< 0.001
Atopic dermatitis	No	17,058 (85.24)	14,886 (75.84)	1 [Reference]	
	Yes	2,953 (14.76)	4,742 (24.16)	1.56 (1.48–1.65)	< 0.001
Allergic rhinitis	No	12,448 (62.20)	10,369 (52.83)	1 [Reference]	
	Yes	7,563 (37.80)	9,259 (47.17)	1.21 (1.16–1.27)	< 0.001
Atopic diseases, n	0	8,435 (42.15)	5,190 (26.44)	1 [Reference]	
	1	7,002 (34.99)	6,649 (33.88)	1.54 (1.47–1.62)	< 0.001
	2	3,772 (18.85)	5,807 (29.59)	2.50 (2.37–2.64)	< 0.001
	3	802 (4.01)	1,982 (10.10)	4.02 (3.67–4.39)	< 0.001

Table 5. Association between atopic diseases and anemia by age groups in pediatric patients.

Age groups	Atopic Diseases		Frequency (%)		OR (95% CI)	<i>p</i> value
			No Anemia	Anemia		
Children (<12 years)	Asthma	No	9,615 (57.60)	5,679 (37.32)	1 [Reference]	
		Yes	7,078 (42.40)	9,540 (62.68)	2.09 (1.99–2.19)	< 0.001
	Atopic dermatitis	No	13,459 (80.62)	10,847 (71.27)	1 [Reference]	
		Yes	3,235 (19.38)	4,372 (28.73)	1.49 (1.42–1.57)	< 0.001
	Allergic rhinitis	No	9,867 (59.11)	7,463 (49.04)	1 [Reference]	
		Yes	6,827 (40.89)	7,756 (50.96)	1.26 (1.20–1.32)	< 0.001
	Atopic diseases, n	0	5,608 (33.59)	2,798 (18.38)	1 [Reference]	
		1	6,028 (36.11)	5,113 (33.60)	1.70 (1.60–1.80)	< 0.001
		2	4,061 (24.33)	5,369 (35.28)	2.65 (2.49–2.82)	< 0.001
		3	996 (5.97)	1,939 (12.74)	3.90 (3.57–4.26)	< 0.001

Age groups	Atopic Diseases		Frequency (%)		OR (95% CI)	<i>p</i> value
			No Anemia	Anemia		
Adolescents (≥12, <18 years)	Asthma	No	2,969 (88.77)	3,741 (84.85)	1 [Reference]	
		Yes	376 (11.23)	668 (15.15)	1.36 (1.19–1.56)	< 0.001
	Atopic dermatitis	No	3,117 (93.20)	4,039 (91.61)	1 [Reference]	
		Yes	228 (6.80)	370 (8.39)	1.21 (1.02–1.43)	0.033
	Allergic rhinitis	No	2,351 (70.28)	2,906 (65.91)	1 [Reference]	
		Yes	994 (29.72)	1,503 (34.09)	1.18 (1.07–1.30)	0.001
	Atopic diseases, n	0	2,041 (61.02)	2,392 (54.25)	1 [Reference]	
		1	1,031 (30.82)	1,536 (34.84)	1.27 (1.15–1.41)	< 0.001
		2	252 (7.53)	438 (9.93)	1.48 (1.26–1.75)	< 0.001
		3	21 (0.62)	43 (0.98)	1.76 (1.04–2.99)	0.034

Abbreviation: OR = odds ratio

Table 6. Association between atopic diseases and anemia by gender in pediatric patients.

Gender	Atopic Diseases		Frequency (%)		OR (95% CI)	<i>p</i> value
			No Anemia	Anemia		
Male	Asthma	No	5,857 (61.80)	3,793 (40.90)	1 [Reference]	
		Yes	3,621 (38.20)	5,481 (59.10)	2.11 (1.99–2.24)	< 0.001
	Atopic dermatitis	No	7,797 (82.27)	6,724 (72.50)	1 [Reference]	
		Yes	1,681 (17.73)	2,550 (27.50)	1.51 (1.41–1.63)	< 0.001
	Allergic rhinitis	No	5,743 (60.59)	4,630 (49.92)	1 [Reference]	
		Yes	3,735 (39.41)	4,644 (50.08)	1.27 (1.19–1.34)	< 0.001
	Atopic diseases, n	0	3,552 (37.48)	1,963 (21.17)	1 [Reference]	
		1	3,323 (35.06)	3,075 (33.16)	1.68 (1.55–1.80)	< 0.001
		2	2,095 (22.10)	3,108 (33.51)	2.69 (2.48–2.90)	< 0.001
		3	508 (5.36)	1,128 (12.16)	4.02 (3.57–4.52)	< 0.001

Gender	Atopic Diseases		Frequency (%)		OR (95% CI)	<i>p</i> value
			No Anemia	Anemia		
Female	Asthma	No	6,727 (63.70)	5,627 (54.35)	1 [Reference]	
		Yes	3,833 (36.30)	4,727 (45.65)	1.39 (1.31–1.47)	< 0.001
	Atopic dermatitis	No	8,778 (83.13)	8,162 (78.83)	1 [Reference]	
		Yes	1,782 (16.87)	2,192 (21.17)	1.22 (1.14–1.31)	< 0.001
	Allergic rhinitis	No	6,475 (61.32)	5,739 (55.43)	1 [Reference]	
		Yes	4,085 (38.68)	4,615 (44.57)	1.17 (1.10–1.24)	< 0.001
	Atopic diseases, n	0	4,070 (38.79)	3,227 (31.17)	1 [Reference]	
		1	3,735 (35.38)	3,574 (34.52)	1.22 (1.14–1.30)	< 0.001
		2	2,219 (21.01)	2,699 (26.07)	1.54 (1.44–1.66)	< 0.001
		3	509 (4.82)	854 (8.25)	2.13 (1.89–2.40)	< 0.001

Abbreviation: OR = odds ratio

Table 7. Association between atopic diseases and anemia by insurance types in pediatric patients.

Insurance type	Atopic Diseases		Frequency (%)		OR (95% CI)	<i>p</i> value
			No Anemia	Anemia		
Health insurance	Asthma	No	12,173 (62.61)	9,056 (47.45)	1 [Reference]	
		Yes	7,271 (37.39)	10,030 (52.55)	1.71 (1.64–1.78)	< 0.001
	Atopic dermatitis	No	16,066 (82.63)	14,446 (75.69)	1 [Reference]	
		Yes	3,378 (17.37)	4,640 (24.31)	1.35 (1.29–1.42)	< 0.001
	Allergic rhinitis	No	11,841 (60.90)	10,050 (52.66)	1 [Reference]	
		Yes	7,603 (39.10)	9,036 (47.34)	1.22 (1.17–1.27)	< 0.001
	Atopic diseases, n	0	7,385 (37.98)	4,984 (26.11)	1 [Reference]	
		1	6,860 (17.80)	6,449 (33.79)	1.39 (1.33–1.46)	< 0.001
		2	4,205 (21.63)	5,702 (29.88)	2.01 (1.90–2.12)	< 0.001
		3	994 (5.11)	1,951 (10.22)	2.91 (2.67–3.17)	< 0.001

Insurance type	Atopic Diseases	Frequency (%)		OR (95% CI)	<i>p</i> value
		No Anemia	Anemia		
Medical aid	Asthma	No	411 (69.20)	364 (67.16)	1 [Reference]
		Yes	183 (30.80)	178 (32.84)	1.01 (0.78–1.31)
	Atopic dermatitis	No	510 (85.84)	440 (81.18)	1 [Reference]
		Yes	84 (14.16)	102 (18.82)	1.38 (1.00–1.91)
	Allergic rhinitis	No	377 (63.34)	319 (58.86)	1 [Reference]
		Yes	218 (36.66)	223 (41.14)	1.19 (0.93–1.52)
	Atopic diseases, n	0	264 (44.42)	206 (38.01)	1 [Reference]
		1	199 (33.41)	200 (36.90)	1.29 (0.99–1.69)
		2	109 (18.29)	105 (19.37)	1.24 (0.90–1.71)
		3	23 (3.87)	31 (5.72)	1.73 (0.98– 3.05)
					0.060

Abbreviation: OR = odds ratio

3.3. 민감도 분석

아토피질환과 빈혈, 교란성 질환에 대한 진단을 1년 중 3회 또는 5회 이상 받은 환자로 해당질환자를 정의하였을 때 결과 빈혈환자군에서 역시 개별 아토피질환의 유병률이 높게 나타났으며, 더 많은 아토피 질환을 가질수록 빈혈의 유병률은 높게 나타났다(Table 8).

Table 8. The results of sensitivity analysis in pediatric patients.

		≥ 3 diagnosis of diseases in a year		≥ 5 diagnosis of diseases in a year	
Atopic Diseases		Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i> value	Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i> value
Asthma	No	1 [Reference]		1 [Reference]	
	Yes	3.65 (3.23–4.13)	< 0.001	5.46 (4.30–6.93)	< 0.001
Atopic dermatitis	No	1 [Reference]		1 [Reference]	
	Yes	3.03 (2.42–3.80)	< 0.001	6.14 (3.62–10.44)	< 0.001
Allergic rhinitis	No	1 [Reference]		1 [Reference]	
	Yes	1.36 (1.19–1.54)	< 0.001	1.69 (1.31–2.18)	< 0.001
Atopic diseases, n	0	1 [Reference]		1 [Reference]	
	1	2.78 (2.48–3.12)	< 0.001	4.35 (3.52–5.37)	< 0.001
	2	5.03 (4.25–5.97)	< 0.001	8.50 (5.95–12.16)	< 0.001
	3	10.53 (6.24–17.79)	< 0.001	21.47 (5.32–86.61)	< 0.001

Chapter 4. Discussion

아토피질환은 전신 염증을 수반하고, 이는 만성질환빈혈을 야기할 수 있다. 본 연구의 결과에서는 아토피질환인 아토피피부염, 알레르기비염, 천식 모두에서 빈혈의 상관성이 나타났다. 또한 환자의 기본 인적 정보(연령, 성별, 건강보험자격구분), 교란성 질환을 성향점수가중치로 보정한 후에도 여전히 비빈혈환자군과 비교하였을 때 빈혈환자군에서의 아토피질환의 유병률은 높게 나타났다. 또한 환자가 진단받은 아토피질환의 수가 증가할수록 빈혈의 유병률이 증가하는 것은 아토피질환의 염증 상태가 빈혈의 위험을 증가시킬 수 있다는 가설을 뒷받침한다고 볼 수 있다.

이전 연구들에서 빈혈의 유병률은 소득이 낮은 계층에서 더 높게 나타났다.⁴⁸ 또한 빈혈은 여성과 소아환자에게서 더 높은 유병률을 보였다.^{49,50} 이번 결과에서도 이전 역학 연구와 유사하게 성향점수를 적용하기 전 의료보호수급자, 여성, 소아환자에서 빈혈의 OR값이 높게 나타났다. 또한 빈혈환자에서 높은 빈도로 나타났던 교란성 질환에 대한 결과도 이전 연구와 동일한 경향성으로 분석되었다.

Drury 등의 연구에서는 소아, 청소년환자의 보호자에게 설문을 통한 답변을 분석하여 아토피질환과 빈혈의 상관성을 분석하였다.³⁷ 본 연구에서는 의료진의 진단을 바탕으로 분석하였기 때문에 두 질환의 상관성을 보다 객관적으로 지지한다고 할 수 있다. 또한 Drury 등의

연구에서는 알레르기비염과 빈혈의 상관성은 나타나지 않았다. 그러나 본 연구에서는 빈혈환자에서 알레르기비염의 유병률 역시 유의미한 증가를 보였다. 흥미롭게도 본 연구에서 알레르기비염 환자에서 빈혈의 OR값은 아토피피부염이나 천식환자의 OR값과 비교하였을 때 낮게 분석되었다. 이 결과는 비록 아토피피부염, 알레르기비염, 천식이 아토피행진으로 설명되기는 하지만 각 질환의 만성적인 전신염증의 정도는 차이가 있을 수 있다고 사료된다. Drury 등의 연구에서 아토피질환을 더 많이 가진 환자일수록 빈혈의 유병률이 증가함을 보였다. 이 결과 역시 본 연구에서도 동일하게 나타났다. 이는 아토피질환의 염증 상태의 영향으로 빈혈이 유발될 수 있음을 시사한다.

본 연구결과에서 소아에서 청소년과 비교하여 아토피질환과 빈혈의 보다 강한 연관성을 발견했다. 성별에 따른 아토피질환과 빈혈의 상관성은 남성 환자와 비교하였을 때 여성 환자에서 낮게 나타났다. 본 연구의 디자인으로 인해 빈혈환자군은 철결핍성 빈혈 만을 가진 환자를 포함하고 있고, 그 비율은 남성 환자와 비교하였을 때 여성 환자에서 확률적으로 높게 나타날 개연성이 있다. 이는 본 연구의 가설인 아토피질환이 만성질환빈혈을 유발할 수 있다는 것을 다른 각도로 뒷받침할 수 있는 근거가 될 수 있다.

만성질환빈혈과 철결핍성 빈혈을 구분할 수 있는 주요한 인자로 HAMP이 제시될 수 있다. HAMP는 철결핍성 빈혈환자에서는 낮게 나타나고, 철결핍성 빈혈과 만성질환빈혈을 모두 가진 환자에서는

정상범위로 나타나며, 만성질환빈혈환자에서는 높게 나타난다.^{51,52} 그러나 일반적으로 임상 현장에서 철결핍성 빈혈과 만성질환빈혈을 구분하기 위해 HAMP 검사를 하는 경우는 드물다. 만성질환빈혈의 경우에도 혈액내의 낮은 헤모글로빈 수치, 낮은 철분 수치 등이 철결핍성 빈혈과 동일하게 나타나기 때문에 혈액검사상으로 철결핍성 빈혈로 진단할 수 있다. 그러나 철결핍성 빈혈과 만성질환빈혈의 치료적 접근은 달라야 한다. 철결핍성 빈혈만 가지고 있는 환자에게 주요한 빈혈 치료방법은 철분을 경구나 주사제로 투여하는 것이다. 그러나 만성질환빈혈을 치료하기 위해서는 환자의 기저질환을 치료하거나 조절하는 것이 주요한 방법으로 제시된다. 또한 임상현장에서 의료진은 HAMP가 높은 환자에서 경구 철분제투여나 ESA (erythropoietin-stimulating agents)의 효과가 미비했다는 것을 알 수 있었다.^{53,54} 그러므로 아토피환자의 빈혈을 예방하기 위해 아토피질환의 염증 상태를 잘 조절하는 것은 매우 중요하고, 만성적으로 아토피질환을 앓고 있는 환자에서 빈혈 수치 등을 확인하는 것이 필요할 수 있다.

본 연구 가설과는 상관없이, 몇몇 연구에서는 음식 알레르기와 빈혈의 상관성을 제시하였다. 음식 알레르기를 가진 환자에서 호산구증가증(eosinophilia)의 위험이 증가됨을 보고하였다.^{55,56} 아토피질환과 호산구증가증은 역시 상관성이 있다.⁵⁷ 본 연구에서 음식 알레르기를 진단 코드를 활용하여 정의하는 데 제한적이었다. 그러나 음식 알레르기도 아토피질환 중 하나로 알려져 있고, 음식 알레르기를

가진 환자에서 아토피피부염, 천식, 알레르기비염 등이 높은 빈도로 나타남을 고려하였을 때 음식 알레르기 역시 빈혈의 유발률을 증가시키는 것을 설명할 수 있다.^{58,59} 또한 몇몇 연구에서는 임신기간 중 산모의 철분 수치와 태어난 아기의 천식을 포함한 아토피질환이나 폐기능과 연관되어 있음을 보고하였다.⁶⁰⁻⁶² 또 다른 최근 연구에서는 엄마의 임신 기간 중 헤모글로빈 수치가 태어난 아기의 유년기의 호흡기 질환과 알러지질환과 상관성이 있다는 것을 발표하였다.⁶³ 한 연구에서는 분유 알레르기가 있는 영아에서 철결핍성 빈혈의 위험이 증가된다는 것을 제안하였다.⁶⁴ 우리의 연구가 단면 연구(cross-sectional study)로 진행되었기 때문에 인과관계를 설명하는데 한계가 있다. 그러나 위에서 제시한 이전 연구들과 비슷한 맥락으로 아토피피부염, 천식, 음식 알레르기 등의 아토피질환과 빈혈의 상관성을 확인하였다. 이 결과는 알레르기 질환으로 인해 빈혈이나 분자 수준에서 철분의 부족이 나타났다는 결론을 내리기는 제한적이다. 그러나 명시적으로 두 질환 사이에서 상관성이 있음은 제시할 수 있다.

이번 연구는 몇가지 제한점이 있다. 첫째로 아토피질환이 만성질환빈혈을 유발할 수 있다는 가정을 확인하기 위해 아토피질환과 철결핍성 빈혈을 포함한 빈혈로 그 상관성 분석 결과를 얻었다. 이것은 만성질환빈혈을 유발하는 기전을 설명하는 직접적인 근거로 제시하기는 어렵다. 두번째로는 철결핍성 빈혈로 진단받은 환자 중에서는 만성질환빈혈은 가지지 않은 환자(isolated iron deficiency anemia,

isolated-IDA)가 있고, 이 환자도 이번 연구에서 빈혈군으로 분류되었다. 그러므로 isolated-IDA의 영향을 배제할 수 없었다. 또한 이 연구의 디자인이 단면연구로 시행되었기 때문에 인과관계를 밝히기 보다는 아토피질환과 빈혈의 상관성만을 제시할 수 있었다.

그럼에도 불구하고 이 연구는 몇가지 강점을 가진다. 이 연구는 소아청소년환자에서 교란변수를 보정 후 아토피질환과 빈혈의 상관성을 분석한 첫번째 연구다. 다른 염증성 질환과 마찬가지로 아토피질환도 빈혈과 연관성을 가질 수 있다는 것을 제시한 것이다. 추가적으로 국내 소아청소년환자를 대상으로 추출된 빅데이터를 활용한 연구 결과로 국내 소아환자에서의 결과를 대표한다고 할 수 있겠다. 마지막으로 본 연구에서는 보호자나 환자의 설문에 의해 질환명을 분류하지 않고, 의료진의 상병코드를 활용하였다. 이는 설문을 할 때 기억에 의존하거나 주관적으로 판단할 수 있는 한계와 비교하였을 때 보다 객관적인 자료를 바탕으로 제시된 연구결과라고 할 수 있다.

향 후 아토피질환의 만성질환빈혈의 유병률 증가에 대한 인과관계를 분석하기 위한 추가적인 연구가 수행될 수 있을 것이다. 또한 동일한 아토피질환군내에서 질환이 조절되는 군과 그렇지 않은 군과의 빈혈 유병률의 차이를 분석할 수도 있을 것이다. 이는 아토피질환의 전신염증반응이 빈혈의 위험인자가 될 수 있는지에 대한 보다 명확한 근거를 제시할 것으로 사료된다.

Chapter 5. Conclusion

본 연구에서 소아 빈혈 환자에서 아토피피부염, 알레르기비염, 천식 등 아토피질환과 빈혈의 유병률에 상관성을 확인하였다. 또한 소아환자와 청소년환자 모두에서 아토피질환을 더 많이 진단받은 환자일수록 빈혈의 유병률이 통계적으로 유의미하게 나타났다. 이는 아토피질환의 염증성 상태로 인한 빈혈이 발생할 수 있다는 가설을 뒷받침하는 결과로 제시된다.

소아환자에서 아토피질환의 유병률은 높게 나타나고 있고, 빈혈 역시 중요하게 다뤄야 할 질환 중에 하나이다. 그러므로 본 연구 결과는 임상약사로서 소아 아토피질환자에서 빈혈 관련 임상검사수치 등을 보다 면밀하게 모니터링하고, 필요한 경우 임상검사나 약물치료 등을 중재하는 근거로 활용될 수 있을 것이다.

Section II. Association between atopic disease and anemia in Korean populations

Chapter 1. Introduction

1.1. 연구의 배경

빈혈은 전 세계적으로 가장 흔한 질병 중 하나이며,^{65,66} 소아환자의 이환율과 사망률을 증가시키고,^{67,68} 성인에서 수술 후 사망률을 증가시킨다. 또한 고령 환자의 사망률을 증가시키기도 한다.^{69,70} Section I과 이전 Drury 등의 연구에서 소아청소년환자에서 아토피질환과 빈혈의 상관성을 제시하였다.³⁷ 소아청소년환자 중 빈혈을 가진 환자에서 아토피피부염, 알레르기비염, 천식의 유병률은 높게 나타났으며, 더 많은 아토피질환을 가질수록 빈혈 유병률도 증가하는 것을 보여주었다.

이는 아토피질환의 만성적인 염증상태가 만성질환빈혈을 유발할 수 있는지에 대한 평가 결과이다. 그러나 아직까지 성인을 포함한 모든 연령의 환자를 대상으로 아토피질환과 빈혈의 상관성을 규명된 연구는 시행된 바 없다. 만일 아토피질환의 만성 염증상태로 인한 만성질환빈혈이 유발된다면, 성인과 고령환자에서 아토피질환과 빈혈의 상관성이 높게 나타날 것으로 예상할 수 있다.

1.2. 연구의 목적

Section I의 소아청소년환자에서 빈혈을 가진 환자의 아토피피부염, 천식, 알레르기비염 각각의 유병률이 통계적으로 유의미하게 증가하였다. 만일 소아청소년환에서 아토피질환의 전신 염증상태로 인한 만성질환빈혈이 유발될 수 있다면, 이는 성인환자에서도 두 질환의 상관성이 나타나는 지 확인할 필요가 있다. 그러므로 Section II에서는 모든 연령의 환자를 대상으로 아토피질환과 빈혈의 상관성을 확인하고자 하였다.

Chapter 2. Methods

2.1. 연구 대상자

2016년 건강보험심사평가원 전체환자데이터셋 (HIRA-NPS)에 포함된 환자를 연구 대상으로 하였다. 전체환자데이터셋은 소아청소년 환자데이터셋과 마찬가지로 건강보험심사평가원의 원자료에서 1년간 의료서비스를 이용한 국내 모든 환자의 약 3%(약 140만명) 환자의 1년 동안의 진료내역과 처방내역 정보를 제공한다.

Section II의 연구에서도 표본자료에 있는 모든 환자를 연구대상에 포함하였으며, 철결핍성 빈혈 또는 만성질환빈혈 이외의 빈혈로 진단을 받은 자, 또는 건강보험자격구분이 보훈(veterans)인 자를 제외하였다. 모든 질환의 진단은 한국표준질병사인분류-7 (The Korean Standard Classification of Disease and Cause of Death-7, KCD-7)를 활용하였다.

2.2. 질환 정의 및 교란 변수

모든 질환자의 정의와 교란변수에 대한 정의는 Section I에서 사용한 정의를 동일하게 적용하였다: 천식(J45.X), 아토피피부염(L20.X), 알레르기비염 (J30.1, J30.2 및 J30.3). 빈혈군의 정의는 철결핍성 빈혈(D50.X)과 만성질환빈혈(D63.8)을 2016년 1년동안 1회 이상 진단받은 환자로 하였다.

본 연구에서 환자의 특성 정보인 성별, 연령, 건강보험자격구분은 Section I과 동일하게 교란 변수에 포함하였고, 다만 환자의 연령군은 소아(12세 미만), 청소년(12세 이상, 18세 미만), 성인 (18세 이상, 65세 미만), 고령자 (65세 이상)으로 구분하였다. Section I 연구 방법에서 적용한 교란성 질환을 본 연구에서도 적용하였으며, 상병 코드 역시 동일하게 사용하였다.

2.3. 통계 분석

빈혈환자군에서 비빈혈환자군과 비교하여 아토피질환의 유병률의 상관성을 분석하기 위해 교란변수를 이용하여 성향점수를 추정하였고, 성향점수로 가중치를 부여하는 방법을 사용하여 두 군에서 환자의 특성을 유사하게 보정하였다.

Section II에서도 질환을 진단받은 횟수를 3회 이상, 5회 이상으로 각각 정의하여 그 결과를 재분석하여 민감도 분석을 시행하였으며, 환자의 성별, 연령군, 건강보험자격구분에 따른 하위그룹분석을 시행하고, 아토피질환 유병률은 OR값과 95% 신뢰구간을 제시하였다. 모든 통계 분석은 SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA)를 사용하였다.

Chapter 3. Results

3.1. 환자 특성

2016년 건강보험심사평가원 전체환자데이터셋 (HIRA-NPS)에는 총 1,468,033명의 환자가 포함되었다. 이 중 44,460명의 환자가 철결핍성 빈혈 또는 만성질환빈혈이 아닌 다른 빈혈로 진단받았고, 1,565명 환자는 보훈대상자로 제외되어 총 1,422,008명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 이 환자 중에 1,376,327명(96.8%)의 환자는 2016년 1년 동안 빈혈 진단을 받지 않았고, 46,025명의 환자가 빈혈환자군에 포함되었다(Figure 6).

빈혈 유병률은 고령에서, 남성보다는 여성에서 높은 비율로 나타났고, 의료보험가입자와 비교하였을 때 의료급여가입자에게 높았다. 빈혈환자군에서 교란변수로 적용한 모든 질환의 유병률이 높게 나타났으며, CKD의 경우 빈혈환자에서의 유병률이 비빈혈환자의 유병률보다 20.5배 정도 높게 나타나 가장 큰 차이를 보였다(Table 9, Figure 7). 빈혈환자군과 대조군을 성향점수를 활용하여 가중치를 적용한 후 환자의 기본 특성(성별, 연령군, 건강보험자격구분)과 교란성 질환은 모두 유사하게 나타났다(Figure 8).

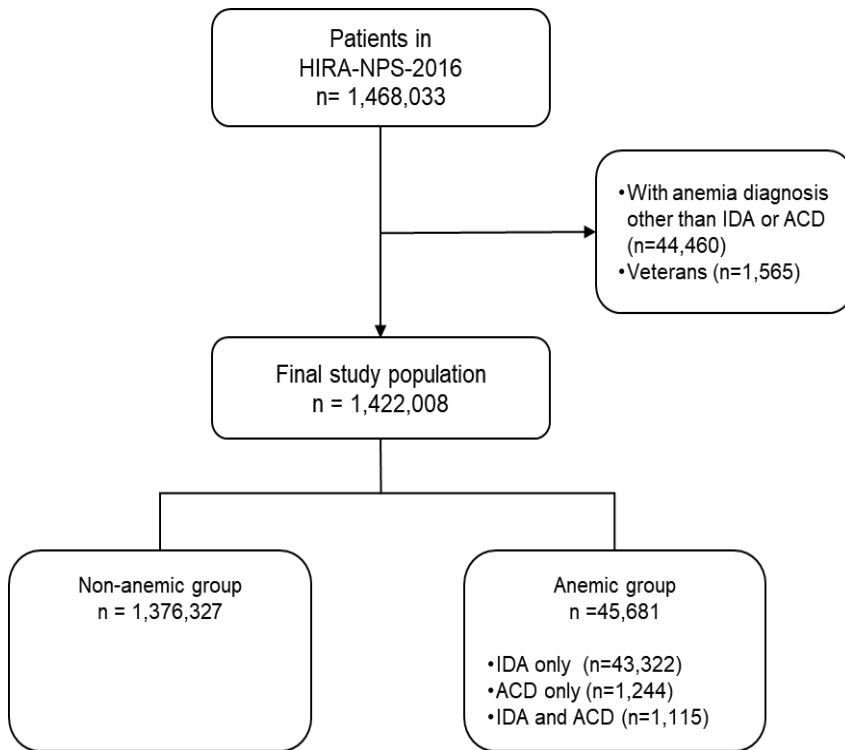


Figure 6. Flow diagram for study subject inclusion

abbreviations: HIRA = Health Insurance Review Agency, IDA = iron deficiency anemia, AI = anemia of inflammation

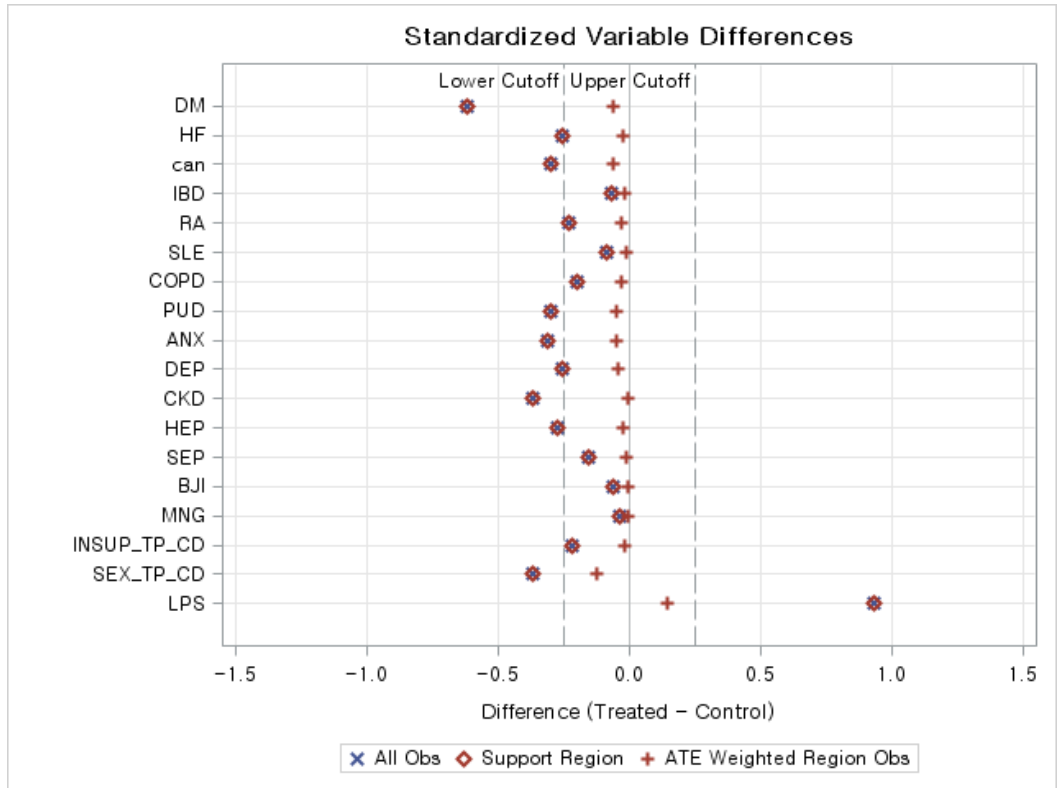


Figure 7. Standardized variable differences between anemia group and non-anemia group.

Abbreviations: DM = diabetes mellitus, HF = heart failure, can = cancer, IBD = irritable bowel disease, RA = rheumatoid arthritis, SLE = systemic lupus erythematosus, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, PUD = peptic ulcer disease, ANX = anxiety, DEP = depression, CKD = chronic kidney disease, HEP = hepatitis, SEP = sepsis, BJI = bone and joint infection, MNG = meningitis, INSUP_TP_CD = insurance types, SEX_TP_CD = gender, lps = logit of propensity score.

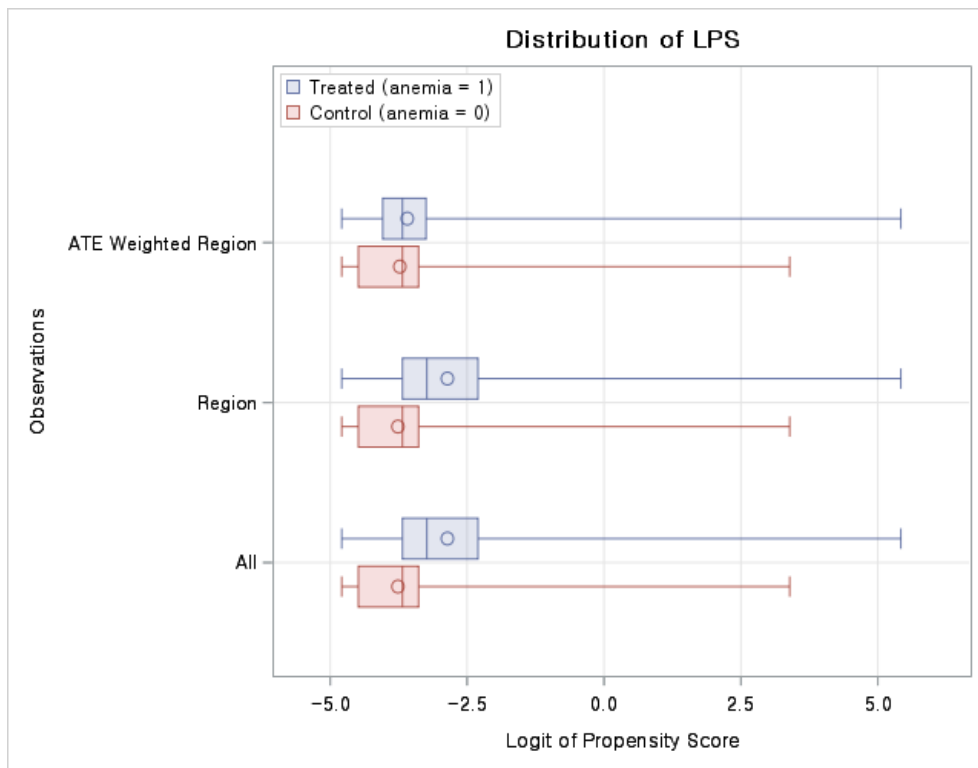


Figure 8. Balance confounders for comparing the distribution of baseline between anemia group and non-anemia group with propensity weighting.

Table 9. Baseline characteristics of subjects before and after inverse probability of treatment weighting.

	Before Weighting, <i>n</i> (%)			After Weighting, <i>n</i> (%)		
	No Anemia (<i>n</i> = 1,376,327)	Anemia (<i>n</i> = 45,681)	Variance Ratio	No Anemia (<i>n</i> = 46,925)	Anemia (<i>n</i> = 45,681)	Variance Ratio
Age group						
Children (<12)	160,240 (11.64)	4755 (10.41)		3,350 (7.14)	4,755 (10.41)	
Adolescents (≥12, <18)	91,508 (6.65)	1,332 (2.92)		1,950 (4.16)	1,332 (2.92)	
Adults (≥18, <65)	948,857 (68.94)	27,093 (59.31)		27,017 (61.84)	27,093 (59.31)	
Elderly (≥65)	175,722 (12.77)	12,501 (27.37)		12,608 (26.87)	12,501 (27.37)	
Sex			0.8689			0.9805
Male	683,856 (49.69)	14,568 (31.89)		14,719 (31.37)	14,568 (31.89)	
Female	692,471 (50.31)	31,113 (68.11)		32,206 (68.63)	31,113 (68.11)	

	Before Weighting, <i>n</i> (%)			After Weighting, <i>n</i> (%)		
	No Anemia (<i>n</i> = 1,376,327)	Anemia (<i>n</i> = 45,681)	Variance Ratio	No Anemia (<i>n</i> = 46,925)	Anemia (<i>n</i> = 45,681)	Variance Ratio
Insurance Type			2.6143			1.1291
Health insurance	1,338,718 (97.27)	42,249 (92.49)		43,075 (91.80)	42,249 (92.49)	
Medical aid	37,609 (2.73)	3,432 (7.51)		3,850 (8.20)	3,432 (7.51)	
Systemic infection						
Meningitis	624 (0.05)	76 (0.17)	3.6651	95 (0.20)	76 (0.17)	1.3826
BJI	3,727 (0.27)	331 (0.72)	2.6636	409 (0.87)	331 (0.72)	1.1776
Sepsis	2,980 (0.22)	777 (1.70)	7.7389	1,100 (2.34)	777 (1.70)	1.4559
HEP	23,828 (1.73)	3,403 (7.45)	4.0525	3,939 (8.39)	3,403 (7.45)	1.2805

	Before Weighting, <i>n</i> (%)			After Weighting, <i>n</i> (%)		
	No Anemia (<i>n</i> = 1,376,327)	Anemia (<i>n</i> = 45,681)	Variance Ratio	No Anemia (<i>n</i> = 46,925)	Anemia (<i>n</i> = 45,681)	Variance Ratio
CKD	4,767 (0.35)	3,284 (7.19)	19.330 8	4,111 (8.76)	3,284 (7.19)	1.1217
HF	18,356 (1.33)	2,842 (6.22)	4.4337	3,303 (7.04)	2,842 (6.22)	1.2965
DM	137,858 (10.02)	15,806 (34.60)	2.5106	17,096 (36.43)	15,806 (34.60)	1.1833
Mental disorder						
Depression	57,754 (4.20)	5,020 (10.99)	2.4331	5,626 (11.99)	5,020 (10.99)	1.2347
Anxiety	90,513 (6.58)	7,493 (16.40)	2.2319	8,242 (17.56)	7,493 (16.40)	1.2143
Cancer	46,695 (3.39)	5,043 (11.04)	2.9963	5,792 (12.33)	5,043 (11.04)	1.3991

	Before Weighting, <i>n</i> (%)			After Weighting, <i>n</i> (%)		
	No Anemia (<i>n</i> = 1,376,327)	Anemia (<i>n</i> = 45,681)	Variance Ratio	No Anemia (<i>n</i> = 46,925)	Anemia (<i>n</i> = 45,681)	Variance Ratio
Chronic inflammation						
PUD	123,328 (8.96)	8,839 (19.35)	1.9130	9,602 (20.46)	8,839 (19.35)	1.1551
COPD	45,100 (3.28)	3,586 (7.85)	2.2824	3,993 (8.51)	3,586 (7.85)	1.1775
SLE	1,633 (0.12)	299 (0.65)	5.4870	371 (0.79)	299 (0.65)	1.4862
RA	24,614 (1.79)	2,841 (6.22)	3.3207	3,278 (6.99)	2,841 (6.22)	1.3073
IBD	2,025 (0.15)	248 (0.54)	3.6753	318 (0.68)	248 (0.54)	1.5443

Abbreviations: BJI = bone and joint infection, CKD = chronic kidney disease, HF = heart failure, DM = diabetes mellitus, PUD = peptic ulcer disease, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, SLE = systemic lupus erythematosus, RA = rheumatoid arthritis, IBD = irritable bowel disease.

3.2. 아토피질환과 빈혈의 상관성

3.2.1. 전체 환자에서의 아토피질환과 빈혈의 상관성

빈혈환자군에서 비빈혈환자와 비교하여 아토피피부염, 알레르기비염, 천식의 유병률은 모두 높게 나타났다. 빈혈과 아토피질환의 OR값은 아토피피부염, 알레르기비염, 천식의 순으로 각각 1.40 (95% CI, 1.33–1.48; $p < 0.001$), 1.12 (95% CI, 1.08–1.15; $p < 0.001$), 1.34 (95% CI, 1.29–1.38; $p < 0.001$) 분석되었다(Table 10).

환자의 아토피질환수와 빈혈의 유병률을 분석한 결과는 아토피질환을 진단받지 않은 환자와 비교하여, 한 가지의 아토피질환을 가진 환자에서는 1.19 (95% CI; 1.16–1.23, $p < 0.001$), 두 가지 질환을 진단받은 환자에서 1.50 (95% CI; 1.43–1.57, $p < 0.001$), 세 질환 모두를 진단받은 환자에서 2.60 (95% CI; 2.30–2.95, $p < 0.001$)로 나타났다(Table 10).

Table 10. Association between atopic diseases and anemia in Korean population.

Atopic Diseases		Frequency (%)		Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i> value
		No Anemia (n = 46,925)	Anemia (n = 45,681)		
Asthma	No	39,308 (83.77)	35,891 (78.57)	1 [Reference]	
	Yes	7,616 (16.23)	9,790 (21.43)	1.34 (1.29–1.38)	< 0.001
Atopic dermatitis	No	44,625 (95.10)	42,382 (92.78)	1 [Reference]	
	Yes	2,300 (4.90)	3,299 (7.22)	1.40 (1.33–1.48)	< 0.001
Allergic rhinitis	No	34,923 (74.42)	32,372 (70.87)	1 [Reference]	
	Yes	12,002 (25.58)	13,309 (29.13)	1.12 (1.08–1.15)	< 0.001
Atopic diseases, n	0	29,590 (63.06)	26,022 (56.96)	1 [Reference]	
	1	13,112 (27.94)	13,744 (30.09)	1.19 (1.16–1.23)	< 0.001
	2	3,863 (8.23)	5,091 (11.14)	1.50 (1.43–1.57)	< 0.001
	3	360 (0.77)	824 (1.80)	2.60 (2.30–2.95)	< 0.001

3.2.2. 연령에 따른 아토피질환과 빈혈의 상관성

아토피질환과 빈혈의 상관성을 연령군에 따라 하위그룹 분석을 시행한 결과, 소아환자에서 아토피피부염, 알레르기비염, 천식의 OR값은 각각 1.78 (95% CI, 1.58-1.99; $p < 0.001$) 1.30 (1.18-1.42; $p < 0.001$) 2.68 (2.44-2.94; $p < 0.001$)로 나타나 다른 연령군과 비교하였을 때 높았다. 모든 아토피질환에서 연령이 증가할수록 빈혈환자군에서의 유병률은 감소하였고, 특히 고령환자군에서는 아토피피부염, 알레르기비염, 천식 모두에서 통계적으로 유의미한 유병률의 증가가 나타나지 않았다(아토피피부염; OR 1.12 (95% CI; 0.99-1.26, $p = 0.066$), 알레르기비염; OR 1.00 (95% CI; 0.95-1.06, $p = 0.912$), 천식; OR 0.99 (95% CI; 0.93-1.05, $p = 0.750$).

전체환자에서 아토피질환을 더 많이 가진 환자일수록 OR값이 증가하는 경향은 고령환자를 제외하고는 동일하게 나타났다. 이 결과 역시 소아환자에서 보다 뚜렷한 OR값의 증가를 보였으며, 청소년군과 성인환자에서도 유사하게 나타났다. 고령환자에서는 아토피질환의 상관성은 개별 질환뿐만 아니라 아토피질환 진단 수에 대해서도 통계적으로 유의미한 증가는 보이지 않았다(Table 11).

Table 11. Subgroup analysis of associations between atopic diseases and anemia by age groups.

Age groups	Atopic Diseases		Frequency (%)		OR (95% CI)	<i>p</i> value
			No Anemia	Anemia		
Children (<12 years)	Atopic dermatitis	No	2,794 (83.40)	3,379 (71.06)	1 [Reference]	
		Yes	556 (16.60)	1,376 (28.94)	1.78 (1.58–1.99)	<0.001
	Allergic rhinitis	No	2,023 (60.41)	2,319 (48.77)	1 [Reference]	
		Yes	1,326 (39.59)	2,436 (51.23)	1.30 (1.18–1.42)	<0.001
	Asthma	No	2,112 (63.06)	1,737 (36.53)	1 [Reference]	
		Yes	1,238 (36.94)	3,018 (63.47)	2.68 (2.44–2.94)	<0.001
	Atopic diseases, n	0	1,267 (37.82)	805 (16.93)	1 [Reference]	
		1	1,202 (35.89)	1,662 (34.95)	2.18 (1.94–2.44)	<0.001
		2	724 (21.62)	1,696 (35.67)	3.69 (3.26–4.17)	<0.001
		3	156 (4.67)	592 (12.45)	5.96 (4.89–7.26)	<0.001

Age groups	Atopic Diseases		Frequency (%)		OR (95% CI)	<i>p</i> value
			No Anemia	Anemia		
Adolescents (≥12, <18 years)	Atopic dermatitis	No	1,832 (93.95)	1,212 (90.99)	1 [Reference]	
		Yes	118 (6.05)	120 (9.01)	1.47 (1.13–1.92)	0.005
	Allergic rhinitis	No	1,400 (71.78)	869 (65.24)	1 [Reference]	
		Yes	550 (28.22)	463 (34.76)	1.29 (1.11–1.50)	<0.001
	Asthma	No	1,750 (89.73)	1,129 (84.76)	1 [Reference]	
		Yes	200 (10.27)	203 (15.24)	1.47 (1.19–1.81)	<0.001
	Atopic diseases, n	0	1,224 (62.79)	711 (53.38)	1 [Reference]	
		1	592 (30.38)	470 (35.29)	1.37 (1.17–1.59)	<0.001
		2	123 (6.32)	137 (10.29)	1.91 (1.48–2.48)	<0.001
		3	10 (0.51)	14 (1.05)	2.43 (1.07–5.50)	0.037

Age groups	Atopic Diseases		Frequency (%)		OR (95% CI)	<i>p</i> value
			No Anemia	Anemia		
Adults (≥18, <65 years)	Atopic dermatitis	No	27,955 (96.34)	25,910 (95.63)	1 [Reference]	
		Yes	1,062 (3.66)	1,183 (4.37)	1.17 (1.07–1.27)	<0.001
	Allergic rhinitis	No	21,934 (75.59)	19,710 (72.75)	1 [Reference]	
		Yes	7,083 (24.41)	7,383 (27.25)	1.13 (1.09–1.17)	<0.001
	Asthma	No	25,722 (88.64)	23,368 (86.25)	1 [Reference]	
		Yes	3,295 (11.36)	3,725 (13.75)	1.20 (1.14–1.27)	<0.001
	Atopic diseases, n	0	19,574 (67.46)	17,124 (63.20)	1 [Reference]	
		1	7,552 (26.03)	7,782 (28.72)	1.18 (1.13–1.23)	<0.001
		2	1,784 (6.15)	2,052 (7.57)	1.31 (1.23–1.41)	<0.001
		3	107 (0.37)	135 (0.50)	1.45 (1.12–1.87)	0.005

Age groups	Atopic Diseases		Frequency (%)		OR (95% CI)	<i>p</i> value
			No Anemia	Anemia		
Elderly (≥65 years)	Atopic dermatitis	No	12,921 (95.54)	11,881 (95.04)	1 [Reference]	0.066
		Yes	603 (4.46)	620 (4.96)	1.12 (0.99–1.26)	
	Allergic rhinitis	No	9,566 (75.87)	9,474 (75.79)	1 [Reference]	0.912
		Yes	3,042 (24.13)	3,027 (24.21)	1.00 (0.95–1.06)	
	Asthma	No	9,725 (77.13)	9,657 (77.25)	1 [Reference]	0.750
		Yes	2,884 (22.87)	2,844 (22.75)	0.99 (0.93–1.05)	
	Atopic diseases, n	0	7,525 (59.68)	7,382 (59.05)	1 [Reference]	0.200
		1	3,766 (29.87)	3,830 (30.64)	1.04 (0.98–1.10)	
		2	1,231 (9.76)	1,206 (9.65)	1.00 (0.92–1.09)	
		3	87 (0.69)	83 (0.66)	0.97 (0.72–1.31)	

Abbreviations: OR = odds ratio, IDA = iron deficiency anemia, AI = anemia of inflammation

3.2.3. 성별에 따른 아토피질환과 빈혈의 상관성

아토피질환과 빈혈의 상관성을 성별로 구분하여 유병률을 분석한 결과, 남성과 여성 모두에서 개별 아토피질환의 유병률이 빈혈환자군에서 높게 나타났고, 진단받은 아토피질환의 수의 증가에 따라 OR값도 통계적으로 유의미하게 증가하였다(Table 12). 개별 아토피질환과 아토피질환의 수의 OR값을 여성과 남성을 비교하여 보면, 남성에서 모든 항목에서 높은 OR값을 보였다(Table 12).

Table 12. Subgroup analysis of associations between atopic diseases and anemia by gender.

Gender	Atopic Diseases		Frequency (%)		OR (95% CI)	<i>p</i> value
			No Anemia	No Anemia		
Male	Atopic dermatitis	No	14,043 (95.41)	13,265 (91.06)	1 [Reference]	
		Yes	675 (4.59)	1303 (8.94)	1.73 (1.57–1.91)	<0.001
	Allergic rhinitis	No	11,354 (77.14)	10,411 (71.46)	1 [Reference]	
		Yes	3,364 (22.86)	4,157 (28.54)	1.17 (1.11–1.23)	<0.001
	Asthma	No	12,556 (85.31)	10,904 (74.85)	1 [Reference]	
		Yes	2,162 (14.69)	3,664 (25.15)	1.80 (1.68–1.89)	<0.001
	Atopic diseases, n	0	9,798 (66.57)	8,025 (55.09)	1 [Reference]	
		1	3,749 (25.47)	4,345 (29.83)	1.42 (1.34–1.49)	<0.001
		2	1,061 (7.21)	1,815 (12.46)	2.09 (1.93–2.27)	<0.001
		3	110 (0.75)	383 (2.63)	4.24 (3.42–5.25)	<0.001

Gender	Atopic Diseases		Frequency (%)		OR (95% CI)	<i>p</i> value
			No Anemia	No Anemia		
Female	Atopic dermatitis	No	30,583 (94.96)	29,117 (93.58)	1 [Reference]	
		Yes	1,624 (5.04)	1,996 (6.42)	1.24 (1.16–1.33)	<0.001
	Allergic rhinitis	No	23,569 (73.18)	21,961 (70.58)	1 [Reference]	
		Yes	8,638 (26.82)	9,152 (29.42)	1.10 (1.06–1.14)	<0.001
	Asthma	No	26,753 (83.07)	24,987 (80.31)	1 [Reference]	
		Yes	5,454 (16.93)	6,126 (19.69)	1.16 (1.11–1.21)	<0.001
	Atopic diseases, n	0	19,793 (61.45)	17,997 (57.84)	1 [Reference]	
		1	9,363 (29.07)	9,399 (30.21)	1.10 (1.07–1.14)	<0.001
		2	2,801 (8.70)	3,276 (10.53)	1.29 (1.22–1.36)	<0.001
		3	250 (0.78)	441 (1.42)	1.94 (1.66–2.27)	<0.001

Abbreviations: OR = odds ratio, IDA = iron deficiency anemia, AI = anemia of inflammation

3.2.4. 건강보험자격구분에 따른 아토피질환과 빈혈의 상관성

의료보험 가입자에서 아토피질환과 빈혈의 상관성은 전체환자에서의 결과와 매우 유사하게 나타났다. 아토피피부염, 알레르기비염, 천식 모두에서 빈혈군과의 상관성이 유의미하게 분석되었으며, 한 환자에서 진단된 아토피질환의 수가 증가할수록 OR값도 증가하였다(Table 13).

그러나 의료보호환자에서는 아토피피부염의 OR값은 1.23 (95% CI 1.02-1.49, $p = 0.039$)으로 통계적으로 유의미하게 높게 나타났으나 알레르기비염과 천식에 대해서는 유병률이 높지 않았다. 또한 아토피질환의 진단 수와 빈혈에 대한 OR값에서도 아무런 경향성을 보이지 않았다.

Table 13. Subgroup analysis of associations between atopic diseases and anemia by insurance types.

Insurance types	Atopic Diseases		Frequency (%)		OR (95% CI)	<i>p</i> value
			No Anemia	No Anemia		
Health insurance	Atopic dermatitis	No	40,997 (95.18)	39,190 (92.76)	1 [Reference]	
		Yes	2,078 (4.82)	3059 (7.24)	1.41 (1.33–1.50)	<0.001
	Allergic rhinitis	No	32,109 (74.54)	29,901 (70.77)	1 [Reference]	
		Yes	10,966 (25.46)	12,348 (29.23)	1.12 (1.09–1.16)	<0.001
	Asthma	No	36,448 (84.62)	33,293 (78.80)	1 [Reference]	
		Yes	6,627 (15.38)	8956 (21.20)	1.40 (1.35–1.45)	<0.001
	Atopic diseases, n	0	27,446 (63.72)	24,130 (57.11)	1 [Reference]	
		1	11,914 (27.66)	12,657 (29.96)	1.21 (1.17–1.25)	<0.001
		2	3,390 (7.87)	4680 (11.08)	1.57 (1.50–1.65)	<0.001
		3	326 (0.76)	782 (1.85)	2.72 (2.39–3.11)	<0.001

Insurance types	Atopic Diseases		Frequency (%)		OR (95% CI)	<i>p</i> value
			No Anemia	No Anemia		
Medical aid	Atopic dermatitis	No	3,628 (94.24)	3,192 (93.01)	1 [Reference]	
		Yes	222 (5.76)	240 (6.99)	1.23 (1.02–1.49)	0.039
	Allergic rhinitis	No	2,814 (73.10)	2,471 (72.00)	1 [Reference]	
		Yes	1,036 (26.90)	961 (28.00)	1.06 (0.96–1.19)	0.280
	Asthma	No	2,860 (74.30)	2,598 (75.70)	1 [Reference]	
		Yes	990 (25.70)	834 (24.30)	0.91 (0.82–1.01)	0.099
	Atopic diseases, n	0	2,141 (55.56)	1,892 (55.13)	1 [Reference]	
		1	1,199 (31.13)	1,087 (31.67)	1.02 (0.93–1.14)	0.632
		2	478 (12.40)	411 (11.98)	0.97 (0.84–1.13)	0.718
		3	35 (0.92)	42 (1.22)	1.35 (0.86–2.12)	0.195

3.3. 민감도 분석

아토피질환과 빈혈, 교란성 질환에 대한 진단을 1년 중 3회 또는 5회 이상 받은 환자로 해당질환자를 정의하였을 때 결과 빈혈환자군에서 역시 개별 아토피질환의 유병률이 높게 나타났으며, 더 많은 아토피 질환을 가질수록 빈혈의 유병률은 높게 나타났다(Table 14).

Table 14. The results of sensitivity analysis in pediatric patients.

Atopic Diseases		≥ 3 diagnosis of diseases in a year		≥ 5 diagnosis of diseases in a year	
		Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i> value	Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i> value
Asthma	No	1 [Reference]		1 [Reference]	
	Yes	1.90 (1.88–1.92)	< 0.001	2.59 (2.54–2.63)	< 0.001
Atopic dermatitis	No	1 [Reference]		1 [Reference]	
	Yes	1.66 (1.63–1.70)	< 0.001	4.55 (4.40–4.71)	< 0.001
Allergic rhinitis	No	1 [Reference]		1 [Reference]	
	Yes	1.13 (1.12–1.13)	< 0.001	1.16 (1.14–1.18)	< 0.001
Atopic diseases, n	0	1 [Reference]		1 [Reference]	
	1	2.86 (2.47–3.31)	< 0.001	1.99 (1.96–2.02)	< 0.001
	2	5.29 (4.43–6.31)	< 0.001	3.55 (3.46–3.64)	< 0.001
	3	14.47 (10.32–20.28)	< 0.001	9.03 (8.17–9.99)	< 0.001

Chapter 4. Discussion

아토피질환이 만성적인 전신 염증을 수반하며, 이는 만성질환빈혈을 유발할 수 있다. 소아청소년환자를 대상으로 분석하여 Section I 에서 제시된 결과와 마찬가지로, 전체 연령의 환자를 대상으로도 아토피질환과 빈혈의 상관성이 나타났다. 이는 환자의 특성과 교란성 질환을 보정한 후 도출된 결과로 의미가 있다고 할 수 있다. 성향점수 가중치 적용 방법은 무작위배정을 할 수 없는 관찰 연구에서 비교하고자 하는 두 군에 대해 환자의 특성을 유사하게 만들 수 있는 적절한 대안이다.⁷¹⁻⁷³

소아청소년환자에서의 분석 결과와 마찬가지로 전체 연령을 대상으로 시행한 결과에서도 성향점수 가중치를 적용하기 전, 빈혈의 유병률은 노인환자, 여성, 사회경제적 취약계층이라고 할 수 있는 의료보호수급자에서 더 높게 나타났다.^{48,74-76}

전체 연령의 환자를 대상으로 분석한 결과에서도 아토피피부염, 천식, 알레르기 비염 모두 빈혈환자에서 유병률이 높게 나타났고, 알레르기 비염의 OR값이 가장 적게 분석되었다. 또한 더 많은 아토피질환을 가진 환자의 빈혈의 상관성이 높게 나타났다.

이번 연구 결과에서, 연령이 어릴수록 아토피질환과 빈혈의 OR값이 크다는 것을 확인하였다. 일반적으로 만성질환은 소아보다는 성인이나 고령환자에서 더 흔하게 나타난다. 그러므로, 아토피질환의

염증으로 인한 빈혈이 유발된다면 상대적으로 그 영향이 소아환자에서 보다 클 것이라고 생각할 수 있다. 연령군에 따른 빈혈과 아토피질환의 OR값이 연령이 증가함에 따라 작아진다는 것은 이런 가설을 뒷받침하는 근거로 주목할만하다. 고령 환자에서의 빈혈의 유병률은 아토피질환의 유무와 상관없는 결과로 도출되었다. 이전 연구에서 고령환자에서는 인터루킨-6(interleukin-6, IL-6)와 CRP 등을 포함한 proinflammatory makers가 높아진 것을 보여주었고, 이는 고령자에서는 아토피질환과 독립적으로 만성적이고 경미한 전염증성 상태(proinflammatory status)가 나타난다는 것으로 설명할 수 있다.⁷⁷ 즉, 이러한 전염증성 상태가 이미 고령자에게 나타나기 때문에 아토피질환으로 인한 빈혈 유병률 증가 효과는 가려질 수 있다.

여성과 남성의 두 질환의 상관성에 대한 분석에서 소아청소년환자의 결과와 동일하게 여성 빈혈환자에서 아토피질환의 OR값이 낮게 나타난 것은 철결핍성 빈혈환자의 유병률이 여성이 더 높다는 것에 기인한 것으로 생각한다. 하나의 예로 임신이나, 생리로 인한 출혈, 분만 시 혈액 손실 등은 가임기 여성에서 가장 흔하게 나타날 수 있는 철결핍성 빈혈의 원인이다.^{49,50}

본 연구 결과에서는 의료보호수급자에서는 아토피질환과 빈혈의 상관성이 통계적으로 유의미하게 나타나지 않았다. 이는 전체연령을 대상으로 분석한 결과 소아청소년환자보다 그 상관성이 낮아졌고, 또한 Section I의 소아청소년환자에서도 의료보험가입자와 비교하였을 때

의료보호수급자에서 상관성이 낮았던 점을 미루어보아 그 상관성이 유의하지 않았을 수 있다.

국내의 의료서비스 비용은 다른 선진국과 비교하였을 때 비용이 높지 않고, 전국민 의료보험가입제도를 운영하고 있어 의료서비스 이용이 높은 편이다. 국내 심사평가원의 보고에 의하면, 전 국민의 90% 이상이 1년에 한 번 이상 의료 서비스를 이용한다고 하였다.⁴⁶ 추가적으로 의료보호수급자들은 의료기관 이용에 거의 비용을 지불하지 않는다. 그러므로 몇몇 연구에서는 의료보호수급자와 의료보험 가입자들의 의료 서비스 이용이나 입원 경향이 상이하다는 결과를 보고하였다. 의료보호수급자에서 입원 기간도 길고, 의료기관 방문도 빈도 높게 나타났으며, 부적정한 의료서비스 이용이나 장기 입원 등이 분석되었다.⁷⁸⁻⁸⁰ 이번 연구 결과에서도 의료보호수급자의 50% 미만의 환자가 아토피질환의 진단을 받지 않았지만, 의료보험가입자에서는 아토피질환 진단을 받지 않은 환자는 약 60%였다. 이는 의료보호수급에서 아토피질환과 빈혈의 상관성이 없다고 해석하기 보다는 의료보호수급자의 의료서비스 이용 경향의 차이에 의한 결과라고 출된 것으로 생각해 볼 수 있다.

본 연구는 여전히 section I 에서 제시한 제한점이 유사하게 적용된다. 단면연구로 시행되었기 때문에 인과관계를 평가할 수 없고, 철결핍성 빈혈과 만성질환빈혈을 구분하기 위한 검사를 시행하지 못하고 처방의의 진단명으로만 질환을 가진 것으로 정의하였기 때문에 이전

연구에서 제시한 유병률과 비교하여 만성질환빈혈의 유병률은 매우 낮게 나타났다. 이는 철결핍성 빈혈만을 가진 환자를 완전히 배제하지 못한 제한점으로 제시될 수 밖에 없다. 또한 질환의 심각도나 조절정도, 유병기간에 따른 전신염증 상태의 정도를 반영한 만성질환빈혈의 유병률을 적용하지 못했다. 그럼에도 불구하고 이번 연구는 전체 연령 환자를 대상으로 아토피질환과 빈혈의 상관성을 분석한 첫번째 연구로, 많은 환자표본 수를 가지고 분석하여 결과를 도출하였다는 강점이 있다. 또한 다른 교란성 질환을 보정하고 두 질환군의 상관성을 제시한 것은 여전히 강점으로 제시할 수 있다.

Chapter 5. Conclusion

본 연구는 아토피질환과 빈혈의 상관성을 제시하였고, 다수의 아토피질환을 가질수록 빈혈의 유병률이 증가한다는 것 역시 보여주었다. 이것은 아토피피부염, 알레르기비염, 천식 등의 아토피질환의 염증성 상태가 빈혈의 위험을 증가시킬 수 있다는 연구의 가설을 뒷받침할 수 있다. 향후 염증성 상태인 환자에서 빈혈의 병인을 보다 명확하게 이해하기 위해서 철결핍성 빈혈과 만성질환빈혈을 구분하여 추가 연구를 진행할 수 있을 것이다. 또한 아토피질환자의 빈혈의 위험도를 평가하거나 치료 등에서 본 연구 결과가 활용될 수 있을 것이다.

References

1. Yoo B, Park Y, Park K, et al. A 9-year Trend in the Prevalence of Allergic Disease Based on National Health Insurance Data. *J Prev Med Public Health*. 2015;48:301–9.
2. Hansen TE, Evjenth B, Holt J. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: Three surveys during the period 1985–2008. *Acta Paediatr*. 2013;102:47–52.
3. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832–6.
4. Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J*. 2015;2:10.
5. Borish L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:1021.
6. Mosmann TR, Coffman RL, TH1 and TH2 Cells: Different Patterns of Lymphokine Secretion Lead to Different Functional Properties. *Annu Rev Immunol*. 1989;7:145–73.

7. S Romagnani. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:227–57.
8. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2010;58:1–7
9. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest.* 2012;122:440–7
10. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:428–33.
11. Silverberg JI. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. *Allergy.* 2015;70:1300–8.
12. Liang Z, Liu L, Zhao H, et al. A Systemic Inflammatory Endotype of Asthma with More Severe Disease Identified by Unbiased Clustering of the Serum Cytokine Profile. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3774.
13. Batmaz Simple Markers for Systemic Inflammation in Pediatric Atopic Dermatitis Patients. *Indian J Dermatol.* 2018;63:305–10.
14. Brunner PM, Suárez-Fariñas M, He H, et al. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in

- inflammatory and cardiovascular risk proteins. *Sci Rep*. 2017;7:8707.
15. Wouters EFM, Reynaert NL, Dentener MA, et al. Systemic and Local Inflammation in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Is There a Connection? *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:638–47.
 16. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:130–6.
 17. Narla S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and autoimmune disorders in US adults and children: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:382–9
 18. Hill DA, Spergel JM. The Atopic March: Critical Evidence and Clinical Relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120:131–7.
 19. Cohen S, Dworetzky M, Frick OL. Coca and Cooke on the classification of hypersensitiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:205–10.
 20. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Anemia of Chronic Disease: A Harmful Disorder or an Adaptive, Beneficial Response?. *CMAJ*.

- 2008;179:333–7.
21. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003;101:2461–3.
 22. Armitage AE, Eddowes LA, Gileadi U, et al. Hepcidin regulation by innate immune and infectious stimuli. *Blood*. 2011;118:4129–39.
 23. Theurl I, Mattle V, Seifert M, et al. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood*. 2006;107:4142–8.
 24. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011–23.
 25. Hou B, Zhang M, Liu M, et al. Association of Active Helicobacter Pylori Infection and Anemia in Elderly Males. *BMC Infect Dis*. 2019;19:228.
 26. Fritz J, Walia C, Elkadri A, et al. A Systematic Review of Micronutrient Deficiencies in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:445.
 27. Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1299.

28. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy. *Blood*. 2002;100:474–82.
29. Glossop JR, Dawes PT, Hassell AB, et al. Anemia in rheumatoid arthritis: association with polymorphism in the tumor necrosis factor receptor I and II genes. *J Rheumatol*. 2005;32:1673.
30. Engle–Stone R, Aaron GJ, Huang J, et al. Predictors of Anemia in Preschool Children: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) Project. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:402S–15S.
31. Boutou AK, Pitsiou GG, Stanopoulos I, et al. Levels of inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease patients with anemia of chronic disease: a case–control study. *QJM*. 2012;105:657.
32. Markoulaki D, Kostikas K, Papatheodorou G, et al. Hemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med*. 2011;22:103–7.
33. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency:

- an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur Heart J. 2010;31:1872.
34. Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2004;44:1017.
35. Yorgin PD, Belson A, Al-Uzri AY, et al. The clinical efficacy of higher hematocrit levels in children with chronic renal insufficiency and those undergoing dialysis. Semin Nephrol. 2001;21:451.
36. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and Treatment of Cancer-Related Anemia. Am J Hematol. 2014;89:203–12.
37. Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JI. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children. JAMA Pediatr. 2016;170: 29–34.
38. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med. 2000; 342:1887–92.
39. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. Nat Rev Drug Discov.

- 2011;10:495–506.
40. Sibbald B, Roland M. Understanding controlled trials. Why are randomised controlled trials important? *BMJ*. 1998; 316:201.
 41. Rosenbaum R, Rubin B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70:41–55.
 42. Ali MS, Groenwold RH, Belitser SV, et al. Reporting of covariate selection and balance assessment in propensity score analysis is suboptimal: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2015;68:112–21.
 43. Imbens GW. Nonparametric estimation of average treatment effects under exogeneity: A review *Rev Econ Stat*. 2004;86:4–29.
 44. Kuss O, Blettner M, Börgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:597–603.
 45. Cepeda MS, Boston R, Farrar JT, et al. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. *Am J Epidemiol*. 2003; 158:280–7.
 46. Kim L, Kim JA, Kim SA, A guide for the utilization of Health

- Insurance Review and Assessment Service National Patient Samples. *Epidemiol Health*. 2014;36:e2014008.
47. Morgan SL, Todd JJ. A diagnostic routine for the detection of consequential heterogeneity of causal effects. *Sociol Methodol*. 2008;38:231–28.
 48. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin E, et al. Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2011;378:2123–35.
 49. Andrade AT, Souza JP, Shaw ST Jr, et al. Menstrual blood loss and body iron stores in Brazilian women. *Contraception*. 1991;43:241–9.
 50. N Milman, M Kirchhoff, T Jørgensen. Iron Status Markers, Serum Ferritin and Hemoglobin in 1359 Danish Women in Relation to Menstruation, Hormonal Contraception, Parity, and Postmenopausal Hormone Treatment. *Ann Hematol* 1992;65:96–102.
 51. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, et al. .Serum hepcidin in inflammatory bowel diseases: Biological and clinical significance. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2166–72.
 52. Theurl I, Aigner E, Theurl M, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency

- anemia: Diagnostic and therapeutic implications. *Blood*. 2009;113:5277–86.
53. Bregman DB, Morris D, Koch TA, et al. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2013;88:97–101.
54. Theurl M, Nairz M, Schroll A, et al. Hepcidin as a predictive factor and therapeutic target in erythropoiesis–stimulating agent treatment for anemia of chronic disease in rats. *Haematologica*. 2014;99:1516–24.
55. Celakovska J, Bukac J. Eosinophils in patients suffering from atopic dermatitis and the relation to the occurrence of food allergy and other atopic diseases. *Food Agr Immunol*. 2016;5:700–10.
56. Celakovska J, Bukac J. Food hypersensitivity reactions and peripheral blood eosinophilia in patients suffering from atopic dermatitis. *Food Agr Immunol*. 2017;28:35–43.
57. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2–high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:37–42.
58. Shaheen SO, Macdonald–Wallis C, Lawlor DA, et al.

- Haemoglobin concentrations in pregnancy and respiratory and allergic outcomes in childhood: Birth cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:1615–24.
59. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:291–307.
 60. Nwaru BI, Hayes H, Gambling L, et al. An exploratory study of the associations between maternal iron status in pregnancy and childhood wheeze and atopy. *Br J Nutr*. 2014;112:2018–27.
 61. Bédard A, Lewis SJ, Burgess S. et al. Maternal iron status during pregnancy and respiratory and atopic outcomes in the offspring: A Mendelian randomisation study. *BMJ Open Respir Res*. 2018;5:e000275.
 62. Fortes C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, et al. Pre-natal folic acid and iron supplementation and atopic dermatitis in the first 6 years of life. *Arch Dermatol Res*. 2019;311:361–7.
 63. Lai FP, Yang YJ. The prevalence and characteristics of cow's milk protein allergy in infants and young children with iron deficiency anemia. *Pediatr Neonatol*. 2018;59:48–52.
 64. Roth-Walter F, Pacios LF, Bianchini R. et al. Linking iron-deficiency with allergy: role of molecular allergens and the

- microbiome. *Metallomics*. 2017;9:1676–92.
65. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*. 2018;131:505–14.
66. Stevens GA, Finucane MM, De–Regil LM, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non–pregnant women for 1995–2011: A systematic analysis of population–representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1:e16–e25.
67. Milman N. Iron prophylaxis in pregnancy–General or individual and in which dose? *Ann Hematol*. 2006;85:821–8.
68. Allali S, Brousse V, Sacri AS, et al. Anemia in children: prevalence, causes, diagnostic work–up, and long–term consequences. *Expert Rev Hematol*. 2017;10:1023–1028.
69. Corona LP, de Oliveira Duarte YA, Lebrão ML. Markers of nutritional status and mortality in older adults: The role of anemia and hypoalbuminemia. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18:177–82.
70. Sim YE, Wee HE, Ang AL, et al. Prevalence of preoperative anemia, abnormal mean corpuscular volume and red cell distribution width among surgical patients in Singapore, and

- their influence on one year mortality. PLoS ONE, 2017;12:e0182543.
71. Austin PC. The relative ability of different propensity score methods to balance measured covariates between treated and untreated subjects in observational studies. *Med Decis Making*. 2009; 29:661–77.
 72. G Moulis, M Lapeyre–Mestre. Propensity Score: Interests, Use and Limitations. A Practical Guide for Clinicians. *Rev Med Interne*. 2018;39:805–12. *Am J Epidemiol*. 2010;172:1092–7.
 73. Peter C Austin. Statistical Criteria for Selecting the Optimal Number of Untreated Subjects Matched to Each Treated Subject When Using Many–To–One Matching on the Propensity Score.
 74. Ning SY, Chang NB, Han XY, et al. The prevalence and etiology of anemia in urban community dwelling elderly population in Beijing. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2016;55:289–92.
 75. Le CH. The Prevalence of Anemia and Moderate–Severe Anemia in the US Population (NHANES 2003–2012). PLoS ONE. 2016;11:e0166635.
 76. Guo YF, Gan YY, Guo CN, et al. Nutritional status of under–five children from urban low–income families in Xiangtan and Jilin in China. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2017;37:74–8.

77. Roubenoff R, Harris TB, Abad LW, et al. Monocyte cytokine production in an elderly population: Effect of age and inflammation. *J Gerontol*. 1998;53:M20–6.
78. Youn KI. Comparisons of health care utilization patterns and outcome for national health insurance and medical aid program cancer patients. *J Health Info Stat*. 2014;39:42–59
79. Lee YJ. Differences of Cancer Patient's Health Care Utilizations between Medical Aid Program and National Health Insurance in the Elderly. *Jour of KoCona*. 2011;11:270–9.
80. Park YH, Lee YJ. Qualitative analysis of medical usage patterns of medical aid patients. *Jour of KoCona*. 2017;17:39–49.

Association between atopic disease and anemia: cross-sectional study with propensity score analysis

Kiyon Rhew

College of Pharmacy, Clinical Pharmacy

The Graduate School

Seoul National University

1. Association between atopic disease and anemia in pediatric patients

Atopic diseases, such as atopic dermatitis, allergic rhinitis, and asthma, are inflammatory diseases common in pediatrics. Atopic diseases are often comorbid with other diseases; indeed, the prevalence of infectious disease, autoimmune disease, and mental illness is higher in these patients than those without atopic disease,

and these conditions, singly or in combination, can decrease patients' quality of life and increase morbidity and mortality.

Atopic diseases are associated with chronic inflammation. In patients with inflammation-related diseases, immune activation and iron deficiency can lead to anemia due to disruption of iron homeostasis. In addition, systemic inflammatory conditions due to atopic disease in pediatric patients may be significantly greater than in adults or elderly patients. Therefore, this study aims to analyze the correlation between atopic disease and anemia in pediatric patients.

A cross-sectional study was conducted using a pediatric dataset from the Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA) of South Korea in 2016. In this study, patients under the age of 18 in HIRA-PPS were included. Exclusion criteria were patients diagnosed with anemia other than iron deficiency anemia (IDA) and anemia of chronic disease (ACD). Binary logistic regression was carried out by applying weighting using the propensity score. To calculate the predicting propensity score, we used a multivariable logistic regression model to estimate the probability of each patient with or without IDA/ACD, including confounders.

A total of 846,718 pediatric patients were included in the study. Of these, 19,628 (2.32%) had a diagnosis of IDA and/or ACD. The OR of anemia was 1.56 (95% CI 1.48–1.65; $p < 0.001$) for atopic dermatitis, 1.21 (95% CI, 1.16–1.27; $p < 0.001$) for allergic rhinitis, and 2.07 (95% CI, 1.99–2.16; $p < 0.001$) for asthma. Anemia was more prevalent in patients with multiple comorbid atopic diseases, with OR of 1.54 (95% CI, 1.47–1.62), 2.50 (95% CI, 2.37–2.64), and 4.02 (95% CI, 3.67–4.39) for 1, 2, or 3 atopic diagnoses.

Our findings suggest that atopic disease was associated with ACD and/or IDA. Further study is needed to clarify the distinction between ACD and/or IDA to better understand the cause of anemia in patients with inflammatory diseases. This is presented as a result supporting the hypothesis that anemia may occur due to the inflammatory state of atopic disease.

2. Association between atopic disease and anemia

Atopic disease is accompanied by chronic inflammation. This inflammatory condition can cause anemia of chronic disease (ACD), also known as anemia of chronic disease. It was confirmed that the prevalence of anemia was high in children with atopic disease in

Section I. The purpose of this study was to determine whether the relationship between atopic disease and anemia appears in adults as well as children.

We hypothesized that inflammation associated with atopic disease leads to anemia, although the differential diagnosis of IDA and ACD is not routinely performed. If this were the case, then there would be an association between the two diseases regardless the patient's age. We therefore examined the association between the presence of atopic disease and ACD/IDA considering the effects of medical conditions that can affect the prevalence of anemia in Korean population including all age groups.

A cross-sectional study with propensity score weighting was conducted using a health insurance review agency claims dataset comprised of randomized patients who used the Korean national health system at least once in 2016. The association between atopic disease (asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis) and anemia (iron deficiency anemia (IDA) and/or anemia of inflammation (AI)) was examined.

A cross-sectional study with propensity score weighting was conducted using a health insurance review agency claims

dataset comprised of randomized patients who used the Korean national health system at least once in 2016. The association between atopic disease (asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis) and anemia (iron deficiency anemia (IDA) and/or anemia of chronic disease (ACD)) was examined.

A total of 1,468,033 patients were included in this study. The IDA/AI prevalence was 3.1% (45,681 patients). After propensity score weighting, there were 46,958 and 45,681 patients in the non-anemic and anemic groups, respectively.

The association of IDA and ACD exhibited an OR of 1.40 (95% CI, 1.33–1.48; $p < 0.001$), 1.12 (95% CI, 1.09–1.15; $p < 0.001$), and 1.34 (95% CI, 1.29–1.38; $p < 0.001$) in patients with atopic dermatitis, allergic rhinitis, or asthma, respectively. Analysis of covariates indicated associations between all of the atopic diseases examined and IDA. The overall association with one atopic disease was 1.19 (95% CI, 1.16–1.23; $p < 0.001$), whereas the association was higher in those with two atopic diseases (1.50 (95% CI, 1.43–1.57; $p < 0.001$)) and increased to a > 2-fold association (OR = 2.60 (95% CI, 2.30–2.95; $p < 0.001$)) in patients with three atopic diseases. These results indicate that the overall prevalence of IDA/ACD increases as the number of atopic diseases

increases.

The association between atopic disease and anemia was more pronounced in pediatric patients than in any of the other age groups. In addition, the OR for anemia with atopic diseases was higher in male than female patients. In contrast, no associations were observed between anemia and atopic diseases or increased number of atopic diseases in elderly patients. Except for atopic dermatitis, there was no association between anemia and any other atopic disease in patients receiving medical aid. In addition, there was no increased prevalence of anemia with increasing number of atopic diseases in these patients.

In conclusion, the prevalence of IDA/AI was higher in patients with atopic disease, even after adjusting for demographic characteristics and other risk factors. Further study is needed to distinguish between IDA and AI and to enhance understanding of the etiology of anemia in patients with inflammatory conditions.

Keywords: allergic rhinitis, atopic dermatitis, asthma, anemia of inflammation, atopic disease,

Student Number : 2012–31111

Acknowledgement

본 학위 논문의 내용은 Int J Environ Res Public Health. 2020;
17(6):1978, BMC Pediatrics. 2019; 19: 455에 게재되었다.